

CSV、ER/ES規制の動向と方向性 ~規制当局のコンピュータバリデーション要求はどこに向かっているのか~

October 07, 2008

GAMP®は、ISPE (国際製薬技術協会) が著作権および版権を持っています。
本資料は一般に公開されている資料をもとに作成しております。

イーコンプライアンス
<http://www.eCompliance.co.jp>



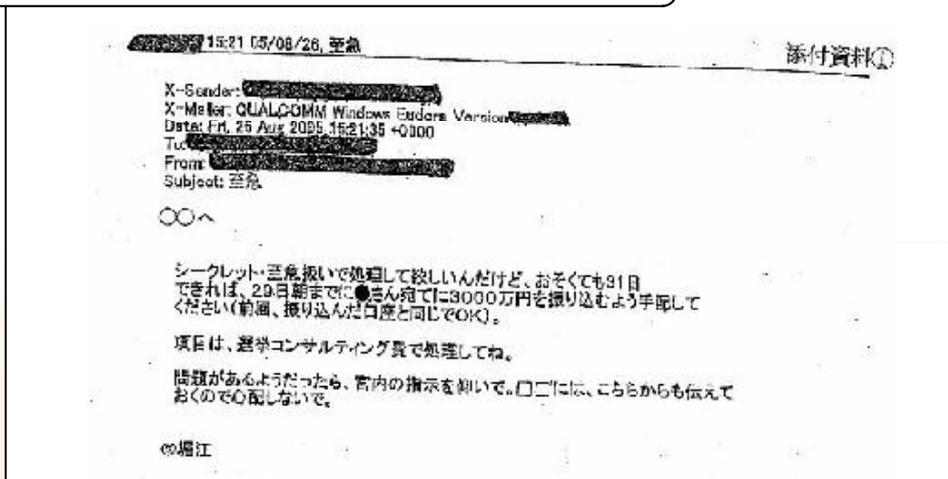
© Copyright eCompliance 2008

Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション



このメールは真正なものですか？



真正な記録とは、次のことを立証できるものである。

- a. 記録が主張しているとおりのものであること。(本物)
- b. それを作成又は送付したと主張するものが、作成又は送付していること。
- c. 主張された時間に作成し、送付していること。



電子化におけるリスクと厚労省ER/ESの要件

- ✖ 電磁的記録の**作成者がわからなくなる**リスク
- ✖ 電磁的記録の**承認者がわからなくなる**リスク
- ✖ **許可されていない者**が電磁的記録の入力・変更を行うリスク
- ✖ 電磁的記録および電子署名を誤って**上書き**されてしまうリスク
- ✖ 電磁的記録および電子署名を誤って**変更・削除**されてしまうリスク
- ✖ 電磁的記録および電子署名を**改ざん**されるリスク
- ✖ **不適切な者へ権限を与える**リスク

真正性

- ✖ 電磁的記録は**直接人の目で見えない**リスク

見読性

- ✖ 保存した電磁的記録および電子署名が**消失・変質・破壊**されるリスク
- ✖ 保存した電磁的記録および電子署名が**読み出せなくなる**リスク

保存性



1. 目的
2. 用語の定義
3. 電磁的記録利用のための要件
 - 3.1 電磁的記録の取扱い方法
 - 3.1.1 電磁的記録の真正性
 - 3.1.2 電磁的記録の見読性
 - 3.1.3 電磁的記録の保存性
 - 3.2 クローズド・システムの利用
 - 3.3 オープン・システムの利用
4. 電子署名利用のための要件
5. その他

本物か？

いつでも書面に
戻せるか？

長期保存で
きるか？



厚労省ER/ES指針が求める真正性の要件

厚労省ER/ES指針が求める真正性の要件

- (1) セキュリティ
- (2) 監査証跡(作成記録・変更記録)
- (3) バックアップ



- 電磁的記録において、監査証跡は改ざん発見の唯一の手段。
 - EDCシステムの場合、治験責任医師は監査証跡を確認した上で、電子署名を付すことが必要。
 - 規制当局は、査察時に監査証跡を確認し、当該記録が改ざんされていないことを確認することがある。そういった場合などには、**監査証跡確認手順**が文書化されている必要がある。
- 監査証跡の機能を持たないシステムは、厚労省ER/ES指針に適合せず、電磁的記録を保持してはならない。
- 監査証跡は**自動的に記録**されなければならない。
 - パブリックコメントの回答によると、厚生労働省では監査証跡が自動的に記録されることを必須としていないことがうかがえる。(グローバルスタンダードに反する)
- 監査証跡は**何人も改変することができない**記録であること。



FDAは、21 CFR Part 11施行に伴い、バリデーシヨンの概念を変えた

FDA 1997.8 21 CFR Part 11 「electronic records;electronic signature」

11.10 (a) Validation of systems to ensure accuracy, reliability, consistent intended performance, and the ability to discern invalid or altered records.

正確性、信頼性、意図した性能の一貫した確保、**ならびに無効となったり変更されたりした記録を、識別する能力が保証される**ようにするためのシステムのバリデーシヨ

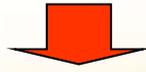


- 災害（火災、地震等）時に**監査証跡が消失**してしまうから。
- 監査証跡のない電磁的記録は、**改ざんの有無が確認できないため、査察が行えない**。
- バックアップからのリストアは、**あらかじめ定められた手順により実施すること**。
- データベースに直接手作業でデータを入力する行為は、**監査証跡を記録しないため、行ってはならない**。

監査証跡を吹っ飛ばす行為には3種類ある

1. 災害（火災、地震等）時などにバックアップを取っていないかった場合。
2. システムのリプレース
 - 厚労省ER/ES指針 3.1.3.電磁的記録の保存性
 - (2) 保存された電磁的記録を**他の電磁的記録媒体や方式に移行**する場合には、**移行された後の電磁的記録についても真正性、見読性及び保存性が確保されていること**。
3. 紙媒体への印刷（pdf化）

『真の記録は紙の記録である。我々はコンピュータを単に記録を作成するために使っているに過ぎない。』



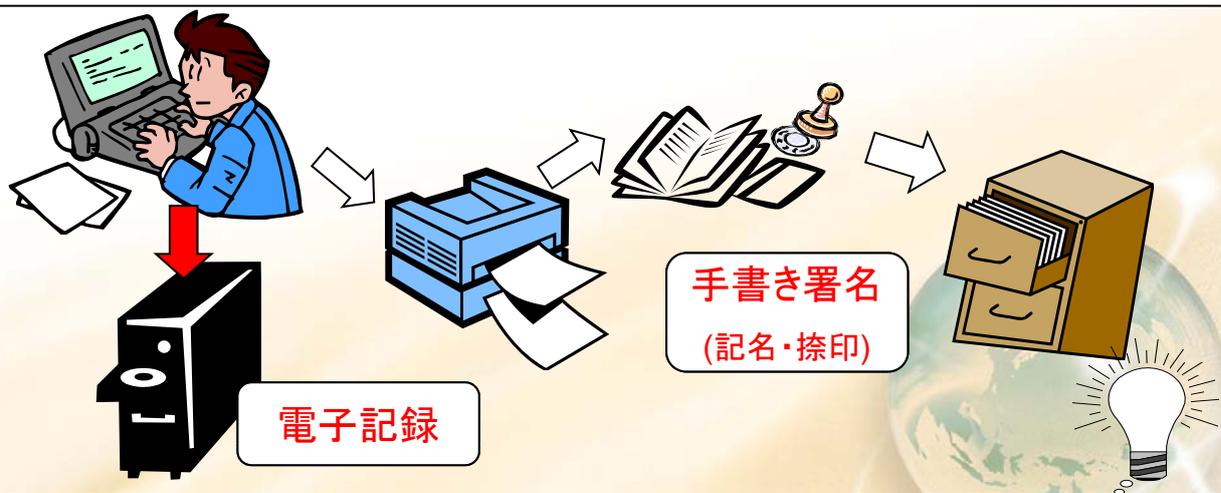
『たとえば電子記録が作成されない場合のように、コンピュータが本当にタイプライターのように使用されている時のみ、Part 11は適用されない。』

『プリントアウトを本質的に信頼することはできない、なぜならプリントアウトにはデータの再構築または生データから再現するために必要なメタデータ情報を含んでいないからである。』



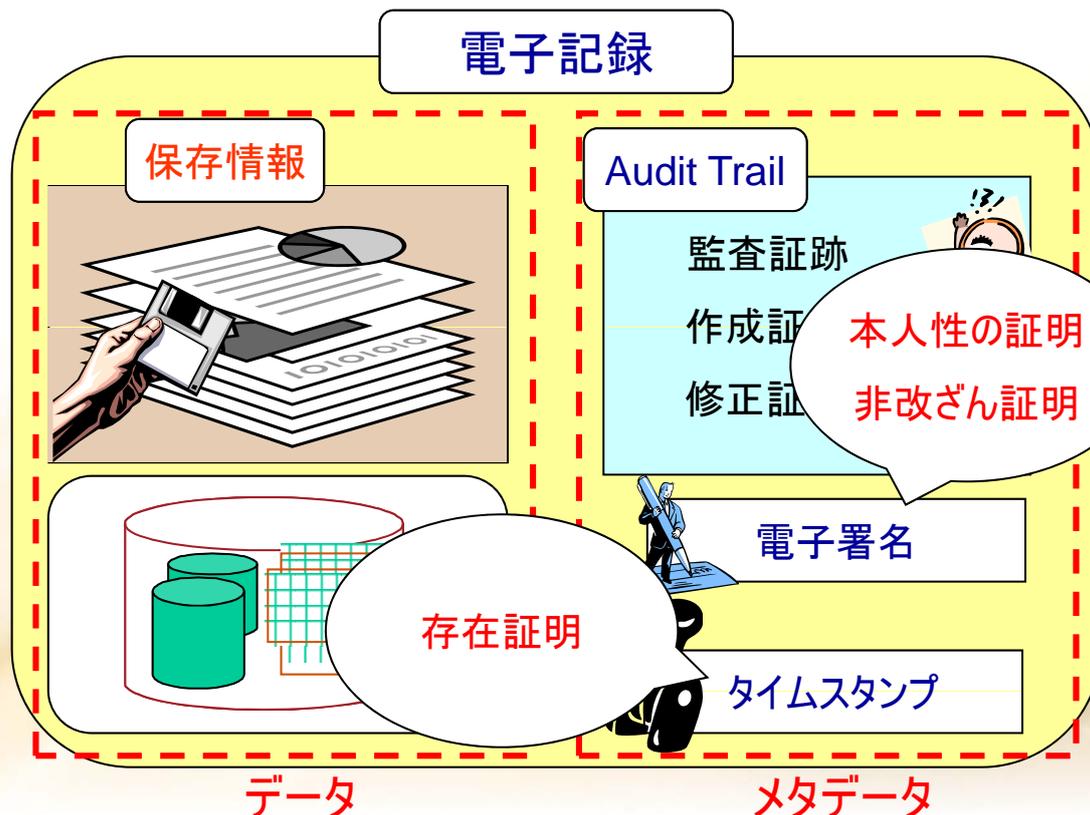
ハイブリッドシステムとは

電子記録を紙媒体に印刷し、手書きの署名(または記名・捺印)を行うこと。



ハイブリッドシステムは、署名(記名・捺印)を紙媒体化したのみであり、記録は電子である。
ハイブリッドシステムは中途半端な電子化である。
紙媒体で承認したからといって、電子記録を消去してはいけない。





平成18年9月21日付課長通知(記録の保存等 第26条第1項)

- 2 本条の「記録」には、磁気媒体等に記録されたデータを含むこと。データを適切に保存するためには、セキュリティシステムの保持、データのバックアップの実施等が必要である。
- 3 治験依頼者は、データの処理に当たって、電子データ処理システム(遠隔操作電子データシステムを含む。)を用いる場合には、次の事項を実施しなければならない。
 - 1) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること(すなわちバリデーションされること。)
 - 2) 当該システムを使用するための手順書を整備すること。
 - 3) 当該システムが、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる(すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る)ようにデザインされていることを保証すること。
 - 4) データのセキュリティ・システムを保持すること。
 - 5) データのバックアップを適切に行うこと。
 - 6) データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理すること。
 - 7) 盲検化が行われている場合には、盲検性が保持されるようにすること。
- 4 治験依頼者は、処理中にデータの変換を行う場合には、処理前のデータと処理後のデータを常に対比し得ることを保証しなければならない。

11.1 適用範囲

(e)この項にもとづいて保持されている(ハードウェア、ソフトウェア両方を含む)コンピュータシステム、管理要領、付随する書類はFDAの査察が容易に可能となる状態におかれ、査察を受けるものとする。

11.10 クローズシステムの管理

電子記録を作成し、変更し、保持し、伝達するためにクローズドシステムを使用する者は、電子記録の信憑性および真実性、さらに該当する場合には秘密性も含めてこれらが保証されるように、また署名者が署名した記録が真正のものでないと否認することが容易にできないようにするために考案された手続きと管理方法を併用しなければならない。かかる手続きと管理方法には次の内容を含むものとする。



Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
 - 米国の規制要件
 - EUの規制要件
 - 日本の規制要件
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション



Global Guidelines & Regulations Timeline

年	規制要件
1983	FDA BLUE BOOK 「Guide to Inspection of Computerized System in Drug Processing」 コンピュータ化されたシステムの査察に関するガイドライン 査察官が、コンピュータシステムを使用する製薬設備を査察するためのフレームワークを提供するもの
1986	PMA (米国製薬工業協会) 「Computerized System Validation」 ライフサイクルアプローチを用いることを提案するなど、その後のCSV指針に影響を与える
1987	FDA 「General Principles of Software Validation」 医療機器のソフトウェアのバリデーションの原則 2001ファイナルガイダンスとして発行
1991	EU-GMP 「ANNEX11」 バリデーションは、コンピュータシステムの完全なライフサイクルの一部と見なされるべきである。 このサイクルには、計画、仕様の確定、プログラミング、プログラムテスト、運用テスト、文書化、運用、監視、修正の各段階が含まれる
1992.2.21	厚生省 薬監第11号監視指導課長通知 「コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン」
1993.1.11	厚生省 薬監第3号監視指導課長通知 「コンピュータ使用医薬品等製造所査察マニュアル」
1993	厚生省 医薬品GMPの改正 (薬事法改正) バリデーションを実施することが医薬品製造の許可要件となる



Global Guidelines & Regulations Timeline

年	規制要件
1994.2	GAMP 第1版 草案発行
1995	厚生科学特別研究事業 「医薬品等の品質管理等に関する記録への電子ファイルの利用方法に関する研究」 「医薬品等の品質管理等に関する記録への電子ファイルの利用方法のための指針」を発行
1995.1.20	FDA 「21 CFR 211.68 - Automatic, mechanical, and electronic equipment」 GMP領域のコンピュータを含む自動機器関連に対する代表的な規制
1995.5	PIC/Sが組織化 現在30カ国以上が参加。2005年にFDAも加入申請を行った。
1997.3.20	FDA 21 CFR Part 11 「Electronic Records; Electronic Signatures」 発効日は1997年8月20日
1997.7	厚生省 医薬監第14号 「医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について」
1999.5	FDA 「Computerized Systems used in Clinical Trials」 臨床試験向けのCSVガイドライン



Global Guidelines & Regulations Timeline

年	規制要件
2000.4	法律第102号 「電子署名及び認証業務に関する法律」 (電子署名法) 2000年5月31日成立
2001.11.1	ISPE(国際製薬技術協会) 「GAMP 4: GAMP Guide for Validation of Automated Systems」 (Good Automated Manufacturing Practice Version 4)
2002.1.11	FDA 「General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff」 これはVersion 2.0であり、Version 1.1(1997.6.9) の改定版。
2003.6.4	厚生労働省 医薬局 審査管理課 「医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(案)」に関する意見・情報の募集について
2003.9	FDA 「Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application」 Part11の「範囲と適用」を狭義にし「リスクベースドアプローチ」を宣言
2004.7.1	PIC/S 「Good Practice for Computerized System in Regulated “GxP” Enviroments」 ANNEX11 で要求されているコンピュータへの規制に関する解釈と査察官に対する教育的な資料



© Copyright eCompliance 2008

19

Global Guidelines & Regulations Timeline

年	規制要件
2005.2	電子商取引推進協議会 他 「電子文書の長期保存と見読性に関するガイドライン」
2005.4.1	法律第149号 「民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律」 (e-文書法) 2004年11月制定
	厚生労働省 省令第44号 「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」 2005年3月25日
	厚生労働省 薬食発第0401022号 「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」 厚労省ER/ES指針
	法律第57号 個人情報保護に関する法律 (個人情報保護法) 2003年5月23日成立
2005.5.9	厚生労働省 医薬局 審査管理課 「医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(案)」に関する意見・情報の募集結果について (パブリックコメントの回答)



© Copyright eCompliance 2008

20

Global Guidelines & Regulations Timeline

年	規制要件
2007.5.11	FDA 「Guidance for Industry Computerized Systems used in Clinical Investigations」 「Computerized Systems used in Clinical Trials」の改訂版
2007.11.1	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス」
2007.12.21	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス説明会資料」
2008.2	ISPE 「GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems」 FDAとPIC/Sのドキュメントを参照
2007.6.14	EMA GCP IWG (Inspectors Working Group) 「Reflection Paper on Expectations for Electronic Source Documents Used in Clinical Trials」を公表 パブリックコメントの募集を2008年4月31日に締め切った。
2008.4	EU-GMP EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use 「Draft Annex 11 Computerised Systems」(ANNEX11改定案) 2008.10.31までパブリックコメントを募集中



© Copyright eCompliance 2008

21

Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向

米国の規制要件

EUの規制要件

日本の規制要件

3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション



© Copyright eCompliance 2008

22

- 「Title 21 of the Code of Federal Regulations Part 11, “Electronic Records; Electronic Signatures”」
FDA 1997.8.20
- 「General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff」
FDA 2002.1.11
- 「Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application」
FDA 2003.9. 5
- 「Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations」
FDA 2007.5.11



グローバルの規制要件の動向 ～米国～
FDA “Computerized Systems Used in Clinical Investigations”

- FDA 2007.5 「Guidance for Industry - Computerized Systems Used in Clinical Investigations」 ガイダンス発行
 - 1999年4月に発表された「Guidance for Industry Computerized System Used in Clinical Trials」を置き換えるものである。
 - 「Guidance for Industry Part11, Electronic Records; Electronic Signatures Scope and Application」を補足し、そしてこれらのガイダンスが**臨床試験の現場において発生するソース・データに適用する際の**、規制当局の国際的調和への貢献の補足となる。
 - 現状のEDCの使用をかなり意識した内容になっている
 - システムのドキュメントはオンサイトに設置すること
 - **電子記録及び変更記録は、査察時にオンサイトで参照できること**
 - 電子的なソース・データおよびソース・ドキュメント(すなわち電子記録)の信頼性、品質、完全性の確認の保証を支援

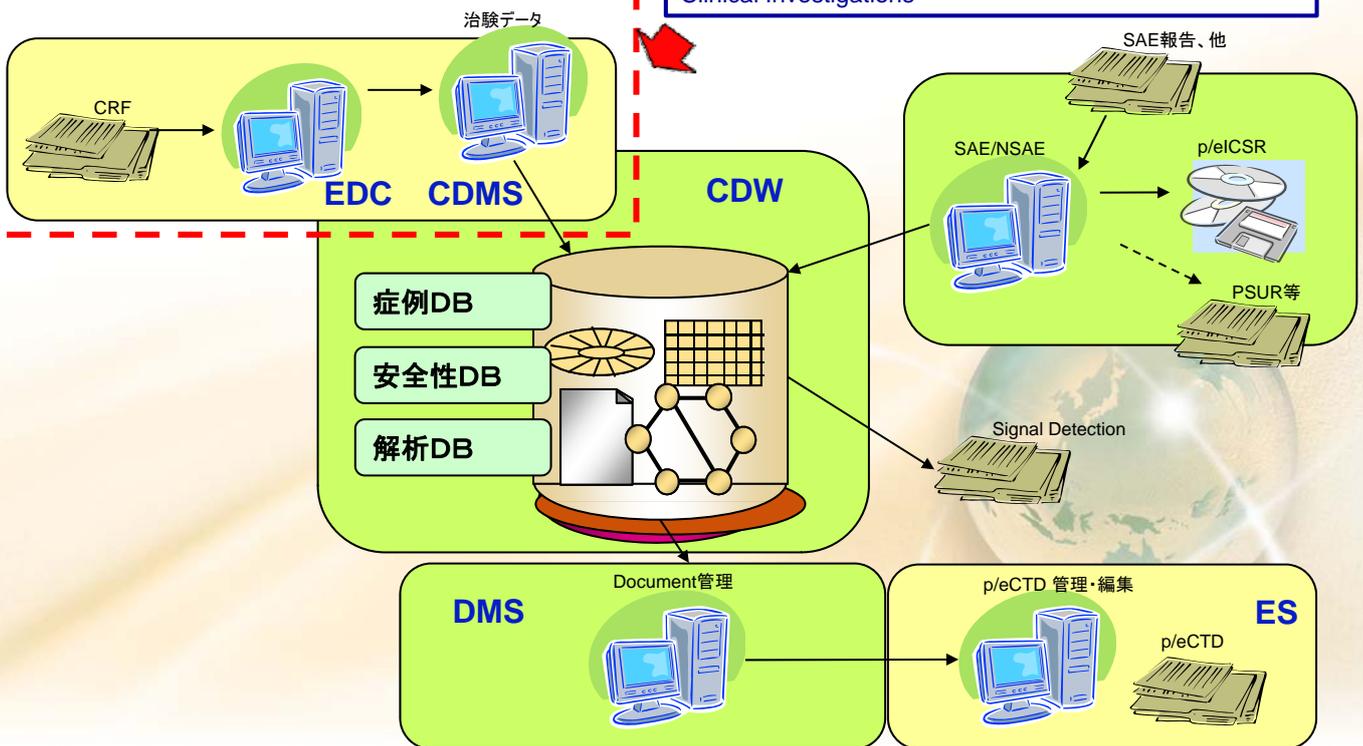


グローバルの規制要件の動向 ～米国～

FDA “Computerized Systems Used in Clinical Investigations”

FDAが最も厳しいバリデーションを要求している。

Guidance for Industry - Computerized Systems Used in Clinical Investigations



© Copyright eCompliance 2008

25

グローバルの規制要件の動向 ～米国～

FDA “Computerized Systems Used in Clinical Investigations”

II. 背景

電子的なソース・データやソース・ドキュメントは、紙の記録に期待されるものと同じ基本的なデータの品質(すなわち、**属性を持つこと、判読可能であること、同時性があること、オリジナルであること、正確であること**)に適合しなければならず、また関連法令やレギュレーション要求を遵守しなければならない。

FDAが臨床試験データを受領するという決定は、**オンサイトの査察や監査中に、データの品質や完全性を確認できるかどうか**というFDAの能力にかかっている。

Attributable

どこから得たデータで、誰が記録したのかをアイデンティファイできること

Contemporaneous

データは作成された時点で直ちに記録されること

Legible

データを見て適切なアクションが起こせるよう、判読できること

Original

最初に記録された日付、および変更履歴が残されていること

Accurate

データが正しいことを証明できること



© Copyright eCompliance 2008

26

- ◆FDAが重視するのは、臨床開発の**プロセス**およびその**結果**である。
- ◆「プロセスを無視した結果の達成はありえない」
- ◆プロセスには開発および運用段階の作業管理を含んでいる。



Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
 - 米国の規制要件
 - EUの規制要件
 - 日本の規制要件
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション



Contents of the Rules Governing Medicinal Products in The European Union

- Volume 1: 薬事規則 [Pharmaceutical Legislation]
 - 人体用医薬品 [Medicinal Products for Human use]
- Volume 2: 申請者への通知 [Notice to Applicant: NTA]
 - 人体用医薬品 [Medicinal Products for Human use]
- Volume 3: ガイドライン [Pharmaceutical Legislation]
 - 人体用医薬品 [Medicinal Products for Human use]
 - 品質ガイドライン [Quality Guidelines]
- Volume 4: GMP [Good Manufacturing Practices]
 - 人体用、及び動物用医薬品のGMP
 - EU GMP付属資料
 - EU GMP Annex11 コンピューター化システム [Computerised Systems]
 - 語彙 [Glossary]
- Volume 5: 薬事規則 [Pharmaceutical Legislation]
- Volume 6: 申請者への通知 [Notice to Applicant]
- Volume 7: ガイドライン [Guidelines]
- Volume 8: 最大残存許容量 [Maximum residue limits]
- Volume 9: 薬事安全管理 [pharmacovigilance]



グローバルの規制要件の動向 ～EU～ EU GMP Annex 11 Computerized System

- CSV規制のEU共通のガイドラインとして、「EU Guide to GMP」の11番目の付属書という位置づけで発行されている。
- Annex 11は、「原則」「要員」「バリデーション」「システム」の4つの枠組みからできているが、概念的であり、具体性に乏しい。
- **ANNEX 11の改定版**のドラフトが2008年2月にGMP/GDP Inspectors Working Group (IWG)によって承認
- 2008年4月にパブリックコメント (public consultation) 募集用に発表
- 2008年10月31日までパブリックコメントを募集中
- ANNEX 11改定版ドラフトは9ページ (現在はたったの2ページ)
- ANNEX 11の改定に伴い、**PIC/Sの改定も必至**。



グローバルの規制要件の動向 ～EU～
ANNEX 11改定案

Principle

1. Risk Management
2. Personnel
3. Validation
4. System
5. Software
6. Data
7. User testing and the system's fitness for purpose
8. Security
9. Accuracy Checks

10. Audit Trails
11. Signatures
12. Change Control and configuration management
13. Printouts
14. Data Storage
15. Backup; Migration; Archiving; Retrieval
16. Business Continuity
17. Incident Management
18. Suppliers
19. Batch Release

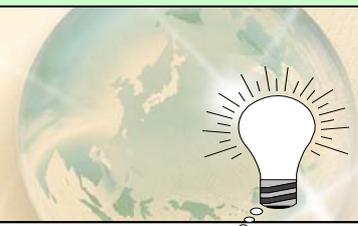


グローバルの規制要件の動向 ～EU～
ANNEX 11改定案

13章 Printouts (印刷物)

記録の印刷は、**オリジナルの入力からデータに変更があったかどうかを示すもの**でなければならない。

複雑なシステムの場合、**査察官がオンラインでシステムの電子記録** (例えば、データベース、クロマトグラフィ、プロセスコントロール等) **にアクセスし、調査できることも必要**となるかもしれない。



査察を紙媒体で受ける場合、紙媒体 (印刷物) 上には、**監査証跡が印刷されていなければならない**。

査察官は、監査証跡を確認するため、**電子記録を見る**ことがある。



グローバルの規制要件の動向 ～EU～

PIC/S（製薬業界の監査に関する協力の枠組みを定める協定）

- 各国・地域の薬事行政当局が集まってGMP基準のハーモナイズを推進し、ガイダンスを発行するとともに、GMP査察官の教育や認証を行い、**共同ないしは相互査察**を行うおうとするものである。
- 母体であるPIC (Pharmaceutical Inspection Convention: 医薬品製造査察の相互認証に関する協定) は、EFTA (欧州自由貿易連合) によって1970年10月に設立された。
- PICに参加する各国の法律の間の不一致が明らかとなり、PIC Schemeが必要となった。
- PICとPIC Schemeが一緒になって、1995年11月にPIC/Sとなった。
- PIC/S加盟国はもともと、EFTA加盟国の10カ国であったが、その後欧州諸国を中心に、アジア、アフリカも参加し、**現在では33ヶ国が加入している**
- 2005年には**FDAも加盟申請**をしている。
- PIC/Sのガイダンスは日本の改正薬事法の作成の際にも**参考**にされており、**薬事行政の重要な指針**となっている。
- 日本の厚労省もこのPIC/Sに加わるかが今後の焦点になると思われる。



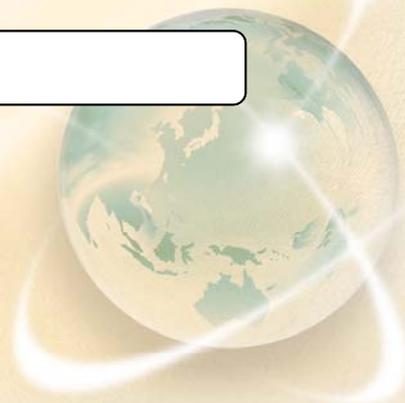
グローバルの規制要件の動向 ～EU～

PIC/S guidance Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments

- PIC/S発行のCSVガイドライン
PIC/S guidance Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments
 - EU GMP Annex 11で要求されているコンピュータへの規制に関する解釈と、査察官に対する教育的な資料となっている。
 - また同時に、利用者やサプライヤが具体的な適合に向けて活動を行う際の貴重な解説書ともなっている。



1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
 - 米国の規制要件
 - EUの規制要件
 - 日本の規制要件
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション



グローバルの規制要件の動向 ～日本～ コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン

平成4年2月21日 薬監第11号監視指導課長通知

「コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン」

- 米国やEUのCSV規則に比べて、きわめて具体性がありわかりやすい。しかしながらバリデーションの概念が気薄。
- 平成17年3月30日に取下げ。(取下げの意図は不明)
 - しかしながらGMP/QMS事例集2006年版で、一部改定により継続的に有効としている。
 - 2006年10月13日付事務連絡 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課「GMP/QMS事例集(2006年版)について」
P.114から「コンピュータの利用等」にて日本版ER/ES指針の適用などに言及している。
- 現在、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構(PMDA)、日本製薬団体連合会 品質委員会、製剤機械技術研究会が共同で、「コンピュータ使用医薬品等適正管理ガイドライン」についての見直しを進めている。
 - 2008年2月:見直しにあたり、各企業の現状を踏まえたものとするため、日薬連及び日本医薬品原薬工業会傘下会員社にアンケート調査を実施。



電子記録・電子署名に関する法律とガイドライン

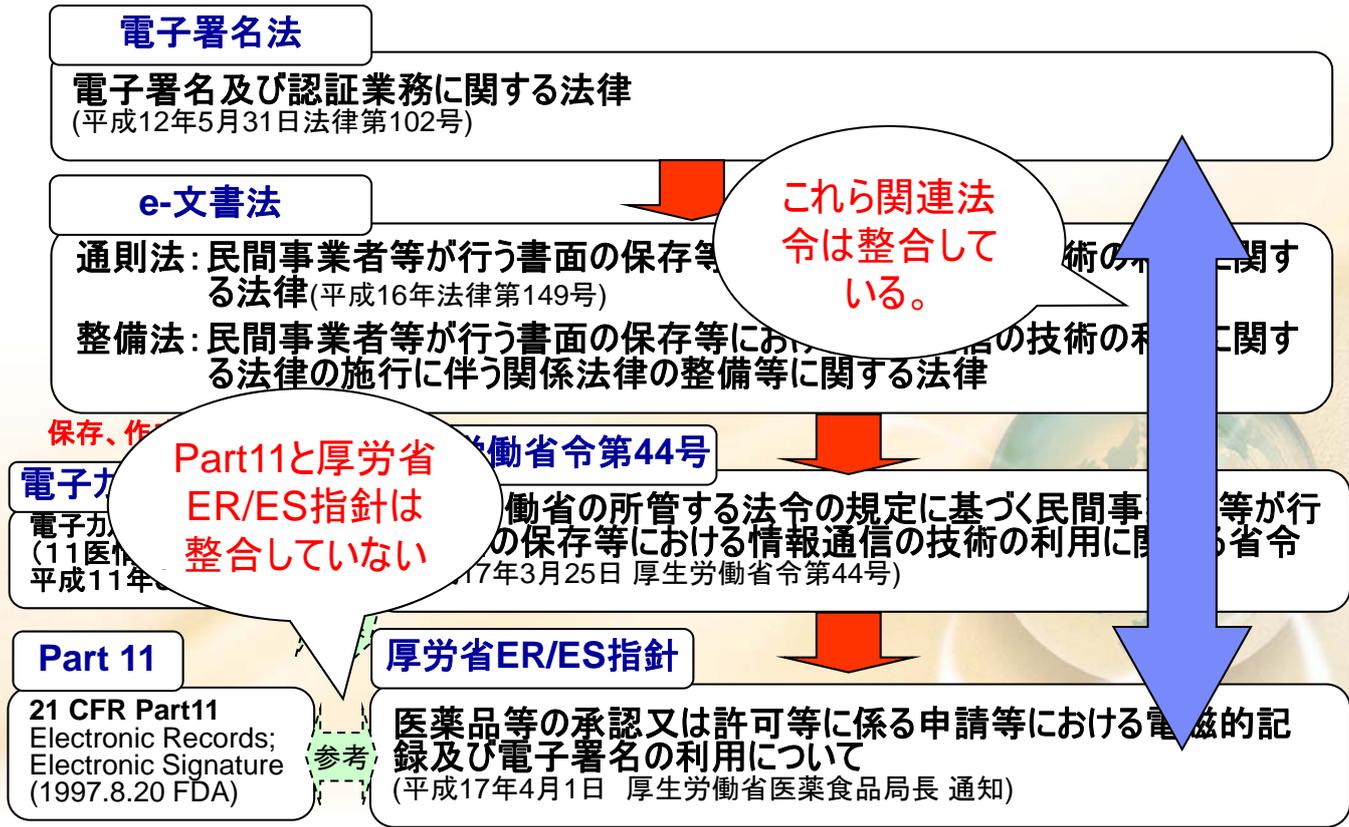


Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション



- 「キーホーバー・ハリス医薬品改正法」で、「医薬品はGMPに従って製造されなければならない」という規定が設けられた
- 1963年1月8日 FDA 「GMP規則」を公示
- 医薬品の製造、加工、小分け、保管において製造業者が遵守すべき適正な規準 — 「医薬品の製造管理および品質管理に関する基準」
- 製造業者は2年に1度FDAによるGMP査察を受けなければならない。
- 1969年8月 改正案を連邦広報(Federal Register)に公示
- 1990年代 GMP査察が新薬承認要件の1つとなる。
- 「バリデーション」という思想
- バルクに対してもGMP規則が適用されるようになる



Food and Drug Administration Modernization Act: FDAMA FDA近代化法

- 1997年、FDAの行政改革を目的としてFDC法を改正する「FDA近代化法」がアメリカ議会を通過、同年11月21日、クリントン大統領の署名によって施行された。
- この改正法は**医薬品と医療機器に関する規制の強化と緩和**が中心となっていて、多くの規則の改正や制定、あるいはガイダンスの作成を要求し、これまでにない広範な改革を求めるものであった。FDAは**法律の発効後、3年以内に法律が要求する規則やガイダンスの仕事のほとんどを完了させた。**
- FDAMAには1993年度から発足した5年間の時限法の「処方せん薬ユーザーフィー法」を1997年度から5年間継続する規定(第二次ユーザーフィー法)も盛り込まれた(現在は2003年度から発足した第三次ユーザーフィー法が施行中)。
- 特に注目される改革には次のようなものがある。
 - 小児研究の推進
 - ファストトラック計画による承認審査の迅速化
 - 医薬品の適応外使用(表示外適応)
 - FDA規則の改善
 - 医療機器の規制の強化と緩和
 - 食品の包装材料の事前承認を廃止



規制当局及び企業の現状

- 医薬品の承認までの時間が延長し、コストが高騰するなど医薬品開発は困難
- 承認される医薬品数が減少傾向
- 承認審査や査察のために大きなリソースが必要。
- 規制コストが増大

FDAは国家計画として、医薬品開発および承認審査を妨げる要因を解析し、これを克服するための戦略を打ち出した。

リスクベースアプローチにより、コストの効果的かつ効率的な削減

このようなFDAの戦略は、製薬企業と利害が一致し、ICHにおいてもトピックとして挙げられた。



リスクベースアプローチ

FDA Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application (2003.9)

「FDA が推奨するアプローチは、リスク・アセスメントの正当化および文書化、そして製品の品質と安全性、記録の完全性に影響を及ぼす可能性をもつシステムを判断することに重点をおいたアプローチである。」

Draft Annex 11 Computerised Systems (2008.4)

「データのセキュリティと完全性同様に、バリデーションやデータの完全性管理の程度を決定する際、製品の品質への影響と安全性に影響するコンピュータ化システムに対して、正当化され文書化されたリスク評価に基づいていなければならない。」

GAMP 5 – A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems(2008.2)

- データの完全性、製品の品質、患者の安全に大きく影響するコンピュータ化されたシステムにフォーカス
- 全てのライフサイクル活動と関連ドキュメントを、リスク・複雑さ・目新しさに応じて測る



「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

薬食審査発第0901004号

薬食監麻発第0901005号

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長



品質リスクマネジメントに関するガイドライン

序文

危害の発生する確率であって、**欠陥**の発生する確率ではないことに注意。

一般に、リスクとは**危害**の発生する確率とそれが顕在化した場合の**重大性の組み合わせ**であると認識されている。

しかし、利害関係者ごとに認識している潜在的**危害**が異なっているかもしれない、またそれぞれの**危害**の発生に対し異なる確率を想定するかもしれない、また、それぞれの**危害**に対し異なる**重大性**がもたらされると考えるかもしれないため、多様な利害関係者の間で**リスク**マネジメントの適用について**共通の認識**を得ることは困難である。**医薬品**に関して言えば、**患者、医療従事者、行政、企業**等多様な利害関係者が存在しているものの、**品質**に対する**リスク**マネジメントを適用することにより**患者を保護**するということが**最優先**されるべきである。



品質リスクマネジメントの原則

品質リスクマネジメントの2つの主要原則は以下のとおりである。

- 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。また、
- 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。



Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
GAMPとは
GAMP4とGAMP5の違い
ライフサイクルアプローチとは
GAMP 5のリスクベースアプローチ
5. FDAとレギュレーション

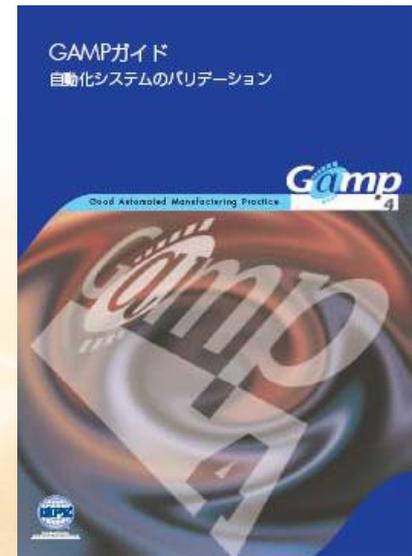


1994年2月に第1版草案発行

GAMP 4はコンピュータやプロセス制御システム等の適格性評価やバリデーション技術を実践する実用的な規範ガイドとして、FDAをはじめ世界中の規制当局やヘルスケア産業において広く使われている。

- MCAも参加
- FDAがレビュー

- 1.各国のレギュレーションの理解
- 2.コンピュータ業界と医薬品業界の専門用語の融合
- 3.具体的なバリデーション作業の明確化



編：ISPE日本本部 GAMP Japanフォーラム
2004年4月刊/A4判/325頁

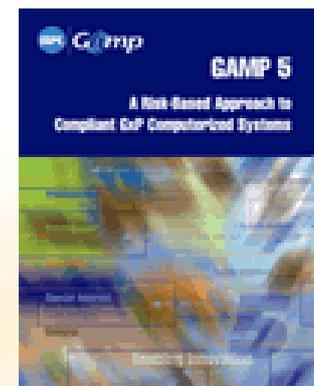


GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

■GAMP5

"GAMP 5 is a major revision, and is aimed at enabling innovation and cost-effective compliance." - Sion Wyn, Editor of GAMP 5

- 2008年2月28日発表
- コンピュータ業界のコンプライアンスと成熟した機能のバリデーション
- 理解されやすくなる、品質リスクマネジメントの実用性
- FDAとPIC/Sのドキュメントを参照
- 改訂主旨の抜粋：
 - ・より実務的なガイドラインとする
 - ・確実かつ効率的なCSVを目指す



GAMPガイドンスは、効率的かつ有効的な方法で、現行の**業界標準**および最新の**規制要件**を満たした上で、意図された利用にコンピュータ化されたシステムを適合させることを目的としている。



- 確立された健全な実践規範 (Good Practice)
- 科学的な**品質保証リスクマネジメント**の活用
- 大部分のシステムは現在ネットワーク化された**設定変更可能なパッケージ**に基づいてることの取り入れ
- 異なるタイプの**機器**や**システム**に対する一貫したアプローチ
- 重要な規制当局 (FDA・EU・日本) に受け入れられる
- 将来の開発を予測



Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
GAMPとは
GAMP4とGAMP5の違い
ライフサイクルアプローチとは
GAMP 5のリスクベースアプローチ
5. FDAとレギュレーション

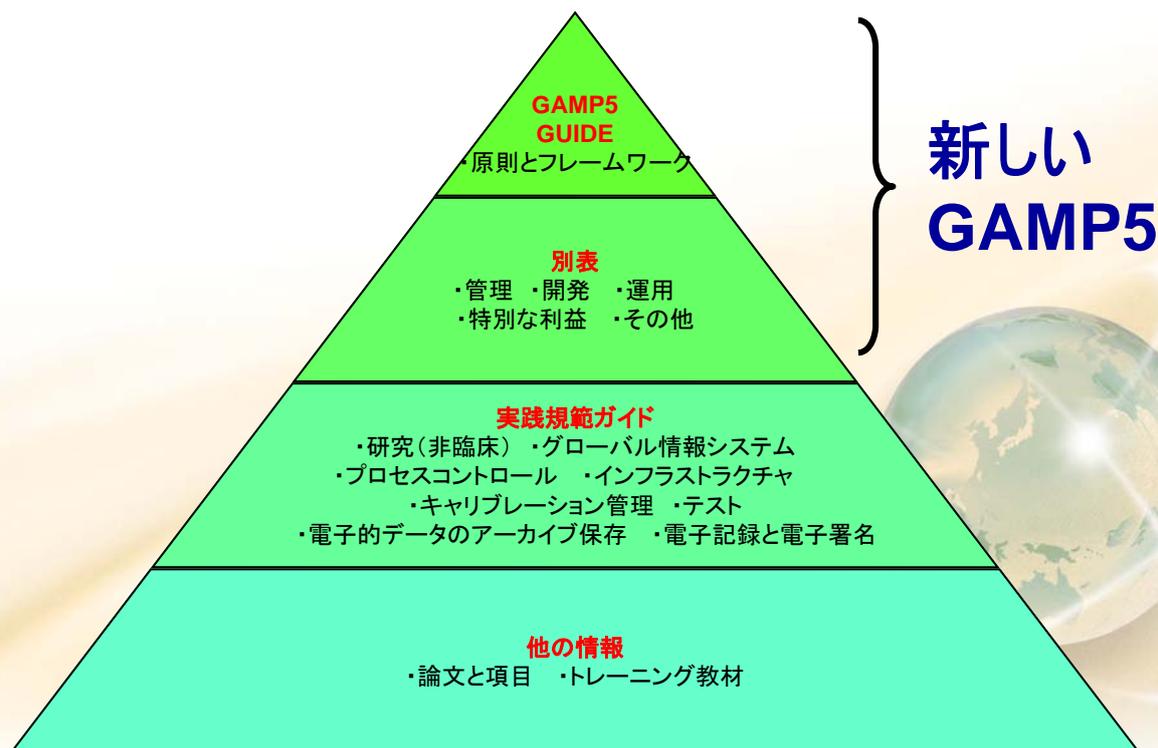


GAMP 4 Table of Contents

1. GAMP序文
2. 目的
3. 適用範囲
4. 利点
5. GAMPガイダンス:構成、改定の目的
6. バリデーシヨンの概説
7. バリデーシヨンのライフサイクル
8. ITシステムサプライヤのための管理体制
9. プロセス制御システムのバリデーシヨン
- 10.バリデーシヨンの利点
- 11.Good Practiceの定義
- 12.用語および略語集



GAMPドキュメントセット



GAMP 5 Table of Contents

1. Introduction(序文)
2. Key Concepts(キーコンセプト)
3. Life Cycle Approach(ライフサイクルアプローチ)
4. Life Cycle Phases(ライフサイクルフェーズ)
 - コンセプト
 - プロジェクト
 - 利用
 - リタイアメント
5. Quality Risk Management(品質リスクマネジメント)
6. Regulated Company Activities(規制適用企業の活動)
 - コンプライアンス達成のための内部統制
 - システム固有の活動
7. Supplier Activities(サプライヤーの活動)
8. Efficiency Improvements(効果的な改善方法)



Appendices

- Management Appendices
- Development Appendices
- Operation Appendices
- Special Interest Topics Appendices
- General Appendices

- 管理－ライフサイクルの全期間にわたる統合的なリスクマネジメントの重点化
- 開発－例えば変更管理と構成管理の統合化など、一部の活動の統合
- 運用－より包括的な内容を反映、つまり運用時への引継ぎ事項、CAPA、データ移行など
- 特殊－アウトソーシングやパッチ管理など



副題の変更

副題が変更となっている。

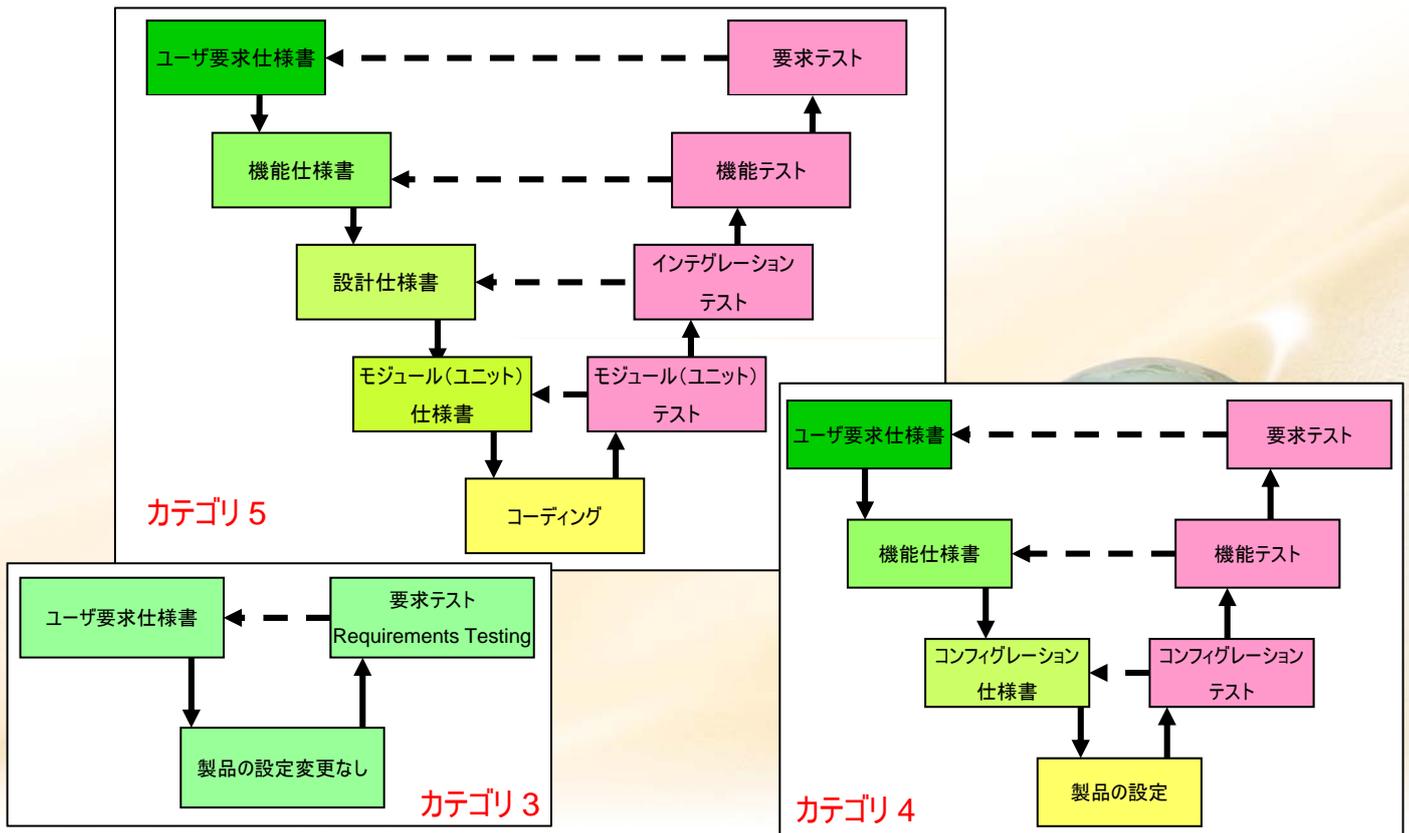
- GAMP 4:「GAMP Guide for Validation of Automated Systems」
- GAMP 5:「A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems」



GAMP 5のソフトウェアカテゴリ

カテゴリ	GAMP 4	GAMP 5
1	オペレーティングシステム	Infrastructure Software 基盤ソフトウェア
2	ファームウェア	(使用しない)
3	標準ソフトウェアパッケージ	Non-configured Software 構成設定しないパッケージ製品
4	構成可能ソフトウェアパッケージ	Configured Software 構成設定したパッケージ製品
5	カスタムソフトウェア	Custom Software カスタムソフトウェア

V-Model (GAMP 5)



© Copyright eCompliance 2008

57

非ウォーターフォールモデル

- これまでの線形的なウォーターフォールモデルは必ずしも必要ではないとし、V-Modelは左辺を左上から右下に実行した後、右辺を左下から右上にあがるといった線形的な活動ではないとした。
- V-Modelの同一レベル(つまり横どうしのSpecificationとVerificationの関係)を可能であれば並行的に実施すべきものであるとした。



© Copyright eCompliance 2008

58

- サプライヤーが行った活動(例:ソフトウェアのテスト)などは製薬企業側で繰り返す必要はない。
- またサプライヤーが作成したドキュメントを製薬企業側で再作成する必要もない。(製薬企業側のテンプレートに合わせ直す作業などはナンセンスである。)
- サプライヤーは、自社のきちんとしたQMS(Quality Management System)を持っているべきで、彼らの活動は自社のQMSに従って実施されるべきである。

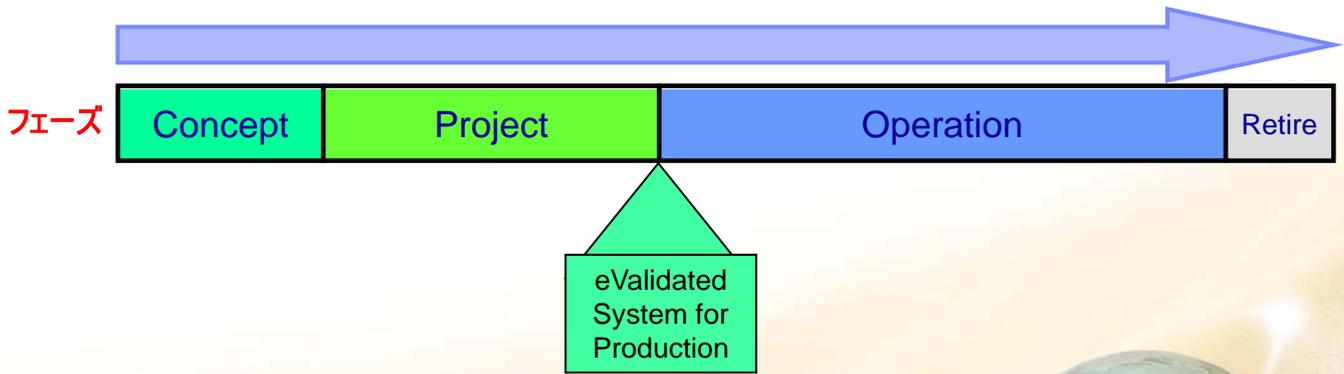


Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
GAMPとは
GAMP4とGAMP5の違い
ライフサイクルアプローチとは
5. FDAとレギュレーション



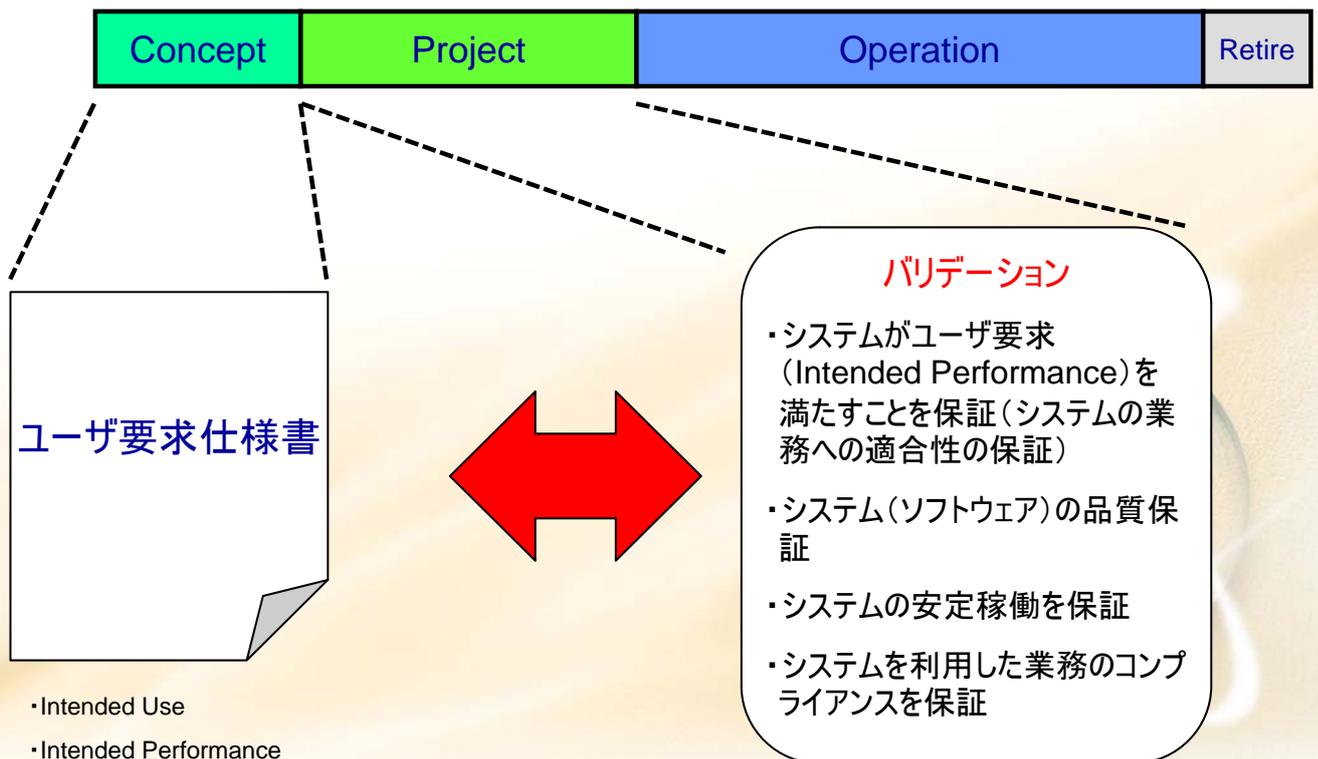
SLC (System Life Cycle)とは

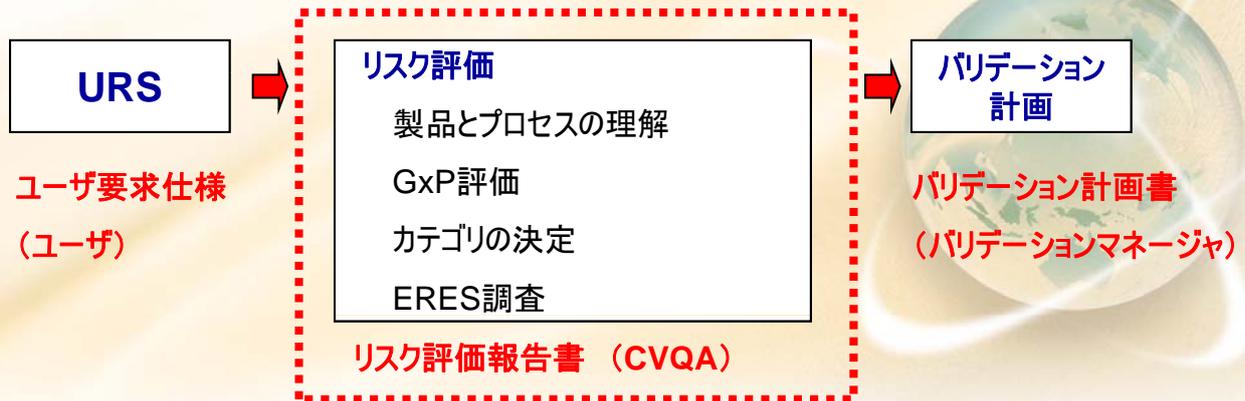


フェーズ名	おもな成果物	備考
Conceptフェーズ	ユーザ要求仕様書 (URS)	URSはバリデーション文書ではない。
Projectフェーズ	リスク評価報告書、バリデーション計画書、機能仕様書、テスト計画書、テストデータ、テストログ、バリデーション報告書	サプライヤーの支援を受けながら、システムを構築する。バリデーションを実施する。
Operationフェーズ	変更管理計画書、障害管理計画書、変更記録、障害記録、定期監査報告書	システムを利用する。バリデーション状態の維持 (変更管理)
Retireフェーズ	廃棄計画書、廃棄報告書、データマイグレーション仕様書	新規システムへの移行



ユーザ要求仕様書とバリデーション





GxP評価

GxP Data

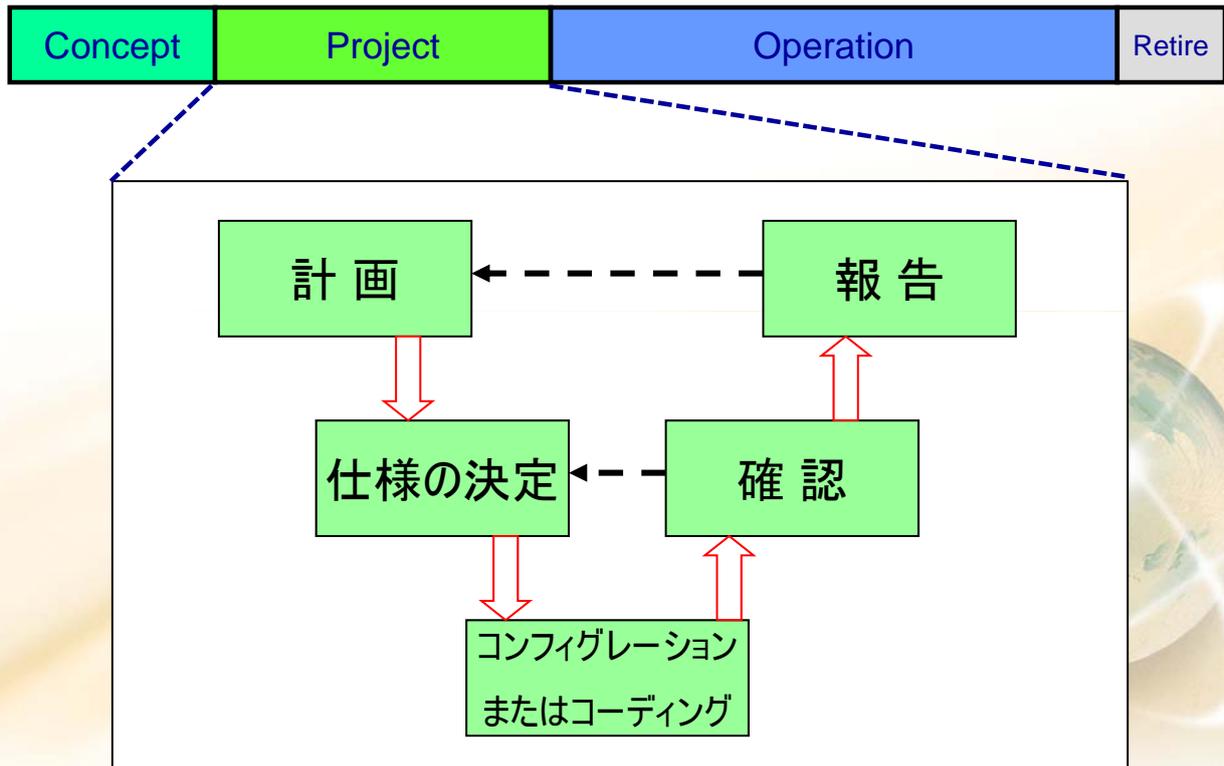
規制当局に対して**安全性 (Safety)**、**有効性 (Efficacy)**、**品質 (Quality)**を証明するために使用される全てのデータ(直接的、間接的)

GxP Application System

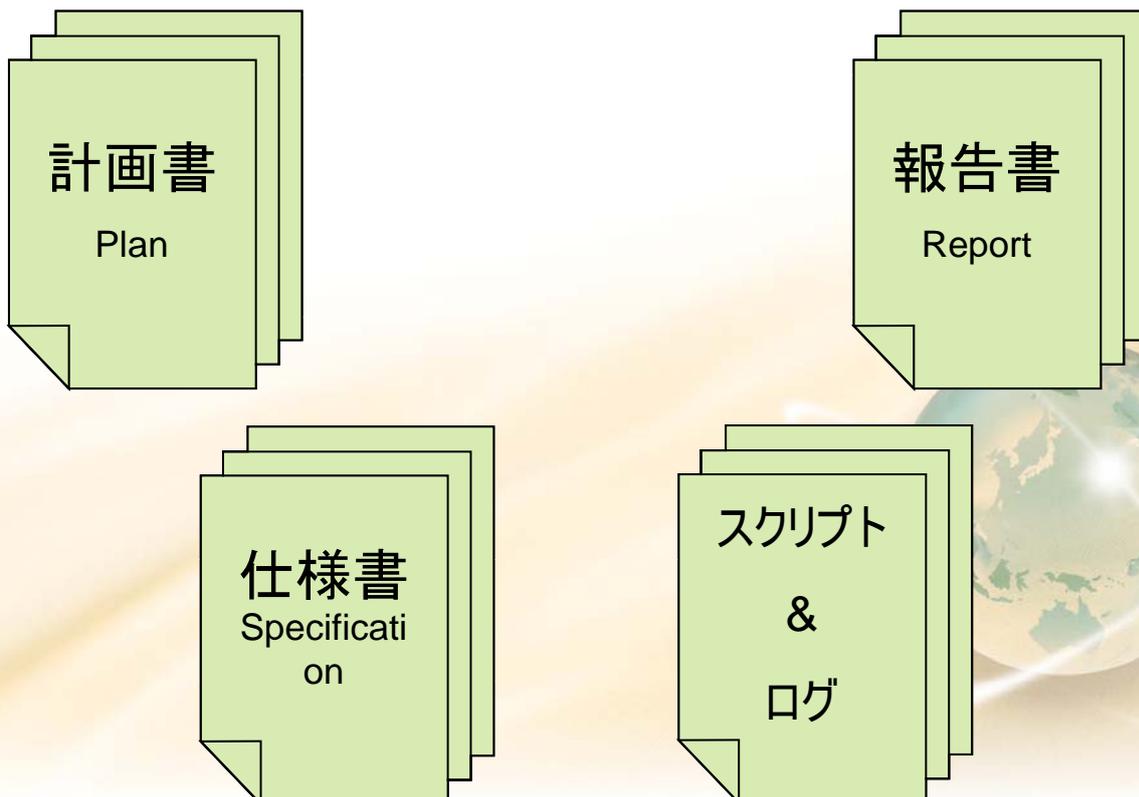
GxP Dataを扱い、またはGxP規制要件に従った業務をコントロールする全てのソフトウェアアプリケーション



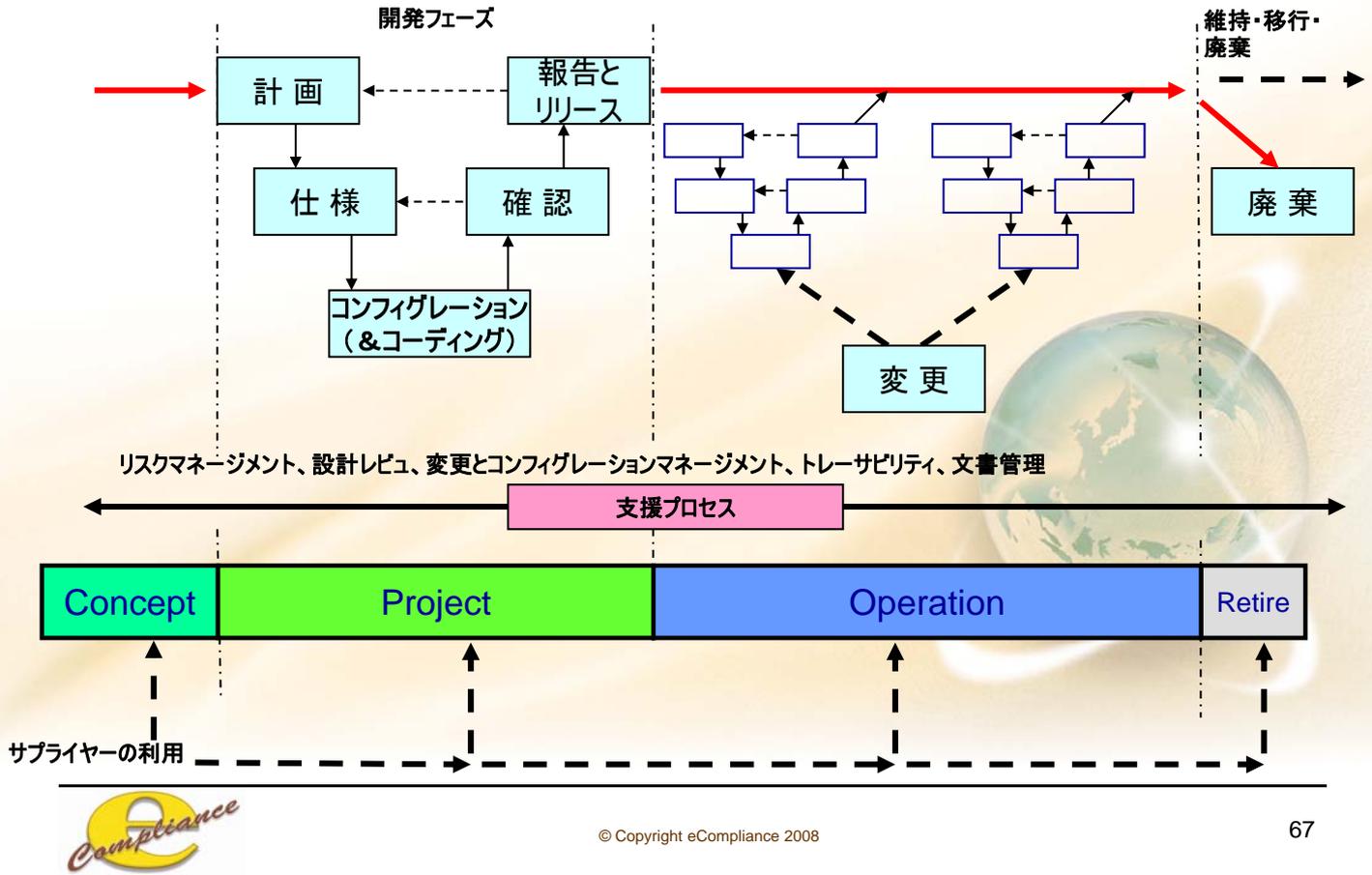
一般的な仕様と確認のアプローチ



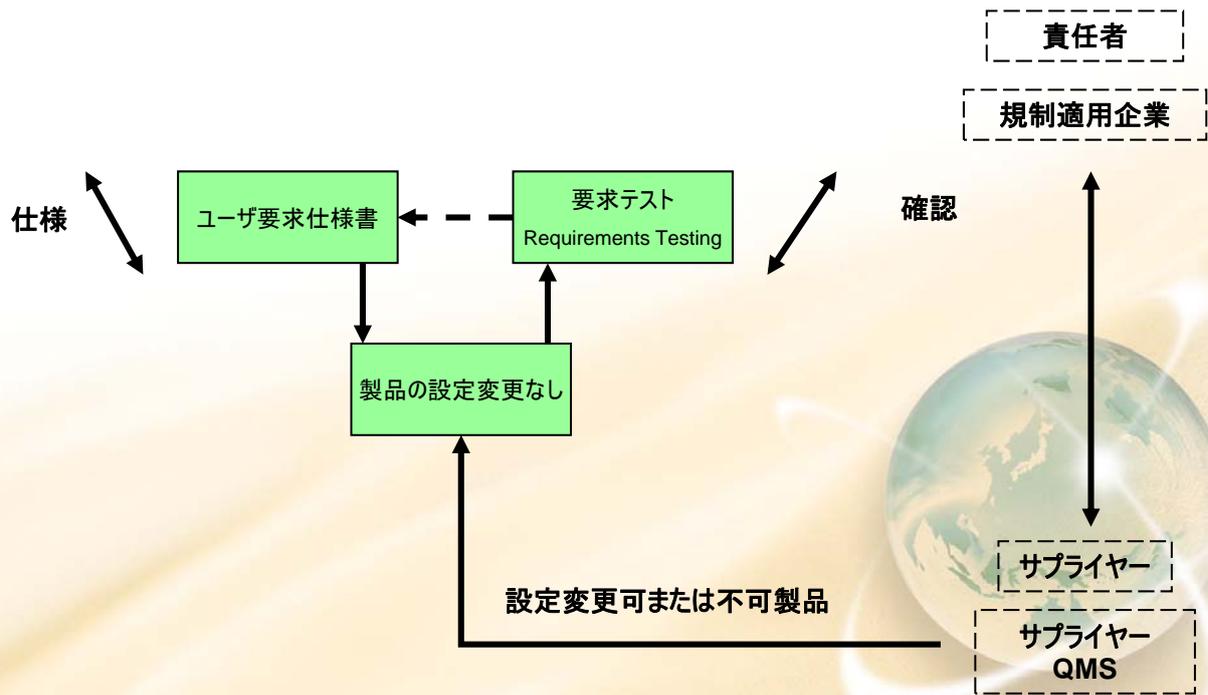
CSV成果物の種類



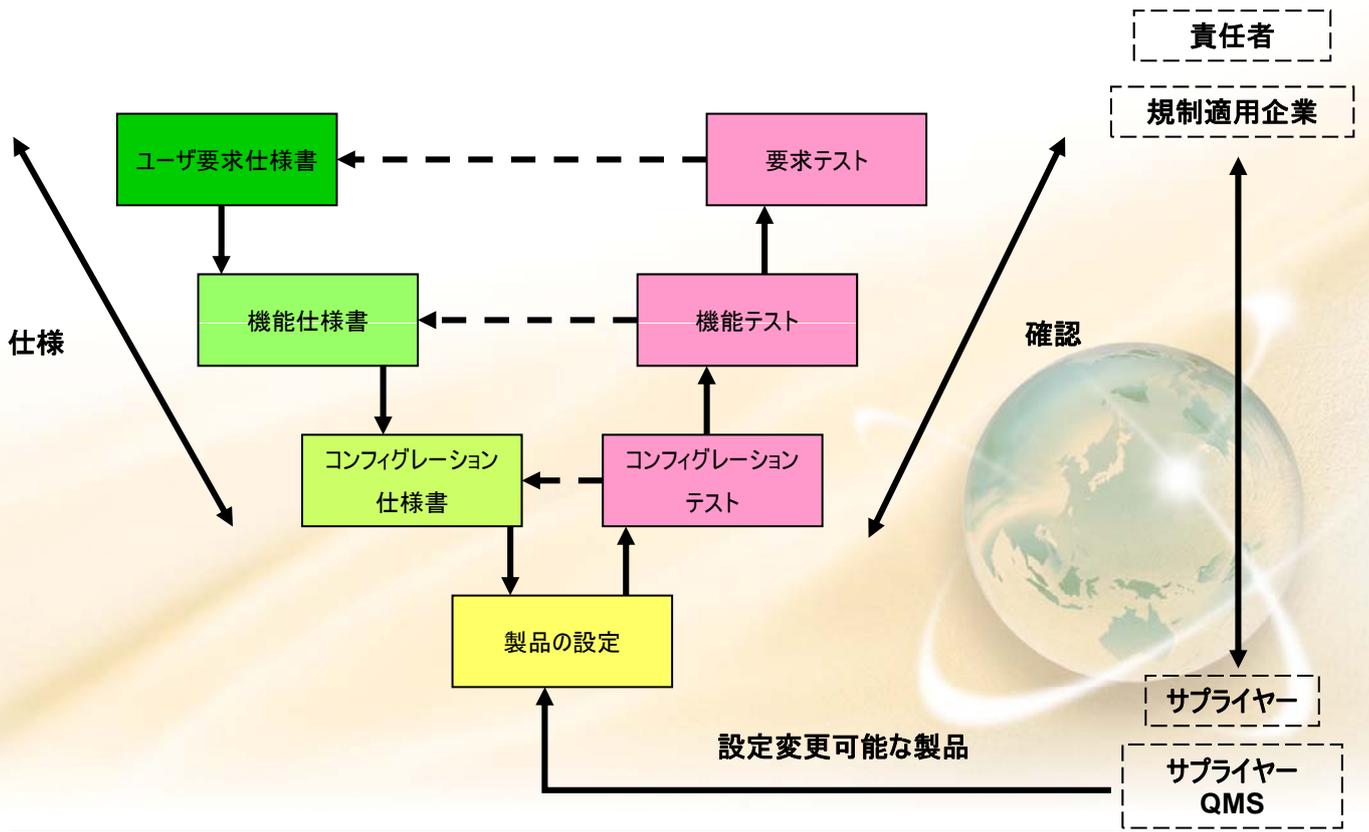
ライフサイクル内開発フェーズと支援プロセス



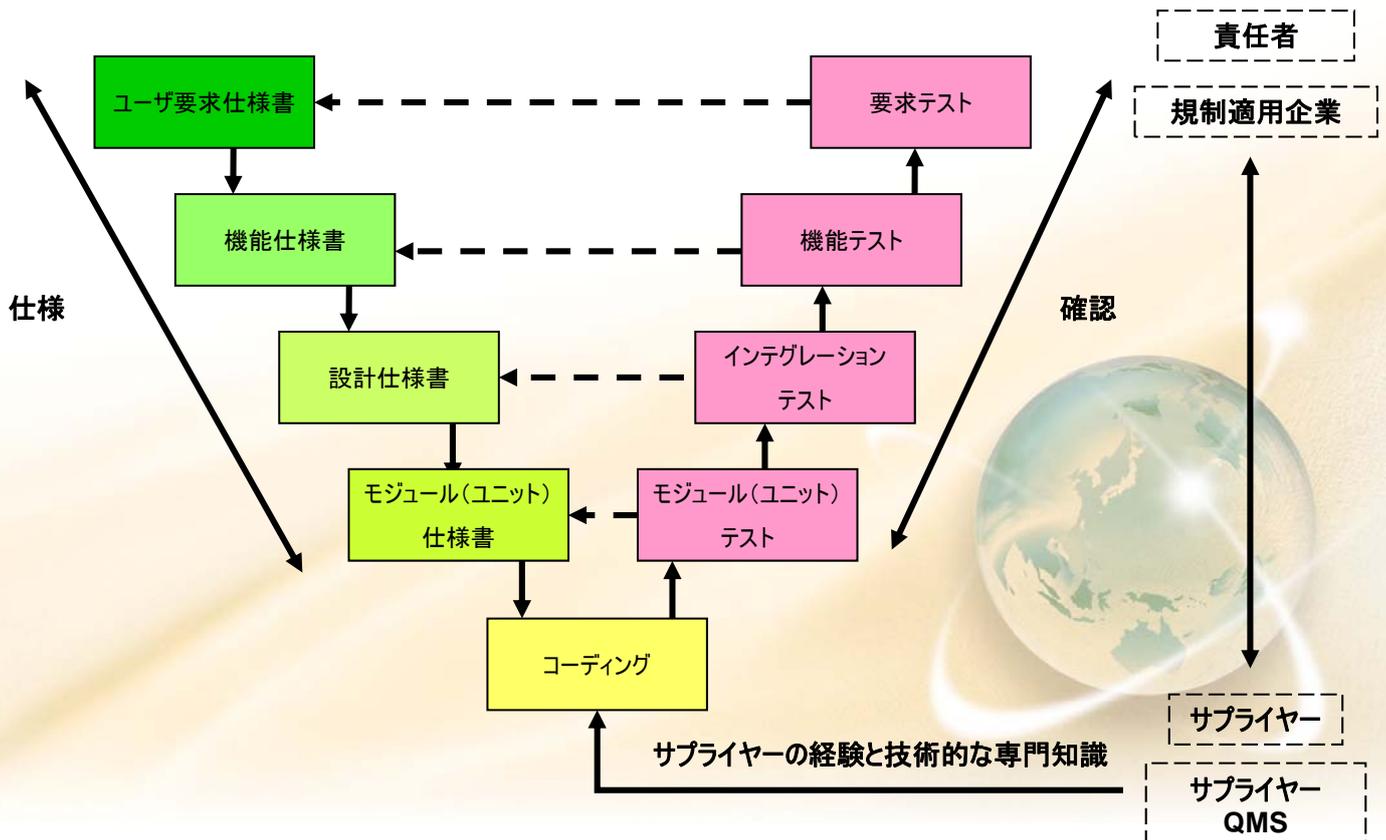
Non-configured Software (設定変更しないパッケージ製品: カテゴリー3)



Configured Software (設定変更するパッケージ製品: カテゴリー4)



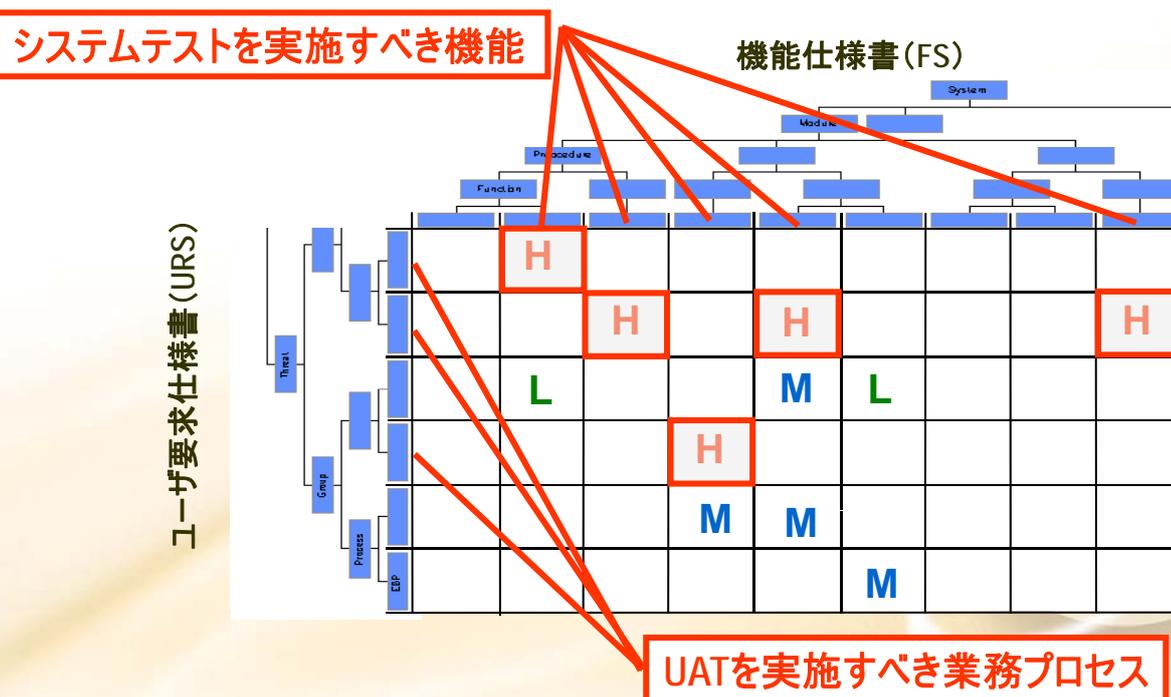
Custom Software (カスタムソフトウェア: カテゴリー5)



1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
 2. グローバルの規制要件の動向
 3. リスクベースアプローチ
 4. GAMP 5について
 - GAMPとは
 - GAMP4とGAMP5の違い
 - ライフサイクルアプローチとは
- GAMP 5のリスクベースアプローチ
5. FDAとレギュレーション



Traceability Matrix & Functional Risk Assessment



機能リスクアセスメントのための詳細なアプローチの例示

- ① 重大さとリスクの起こり易さを比較した図表を作成し、リスク分類を割り出す。
- ② リスク分類と検出確率を比較した図表を作成し、リスクの優先性を割り出す。



Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について

5. FDAとレギュレーション

21 CFR Part 11改定の動向
Warning Letters



FDAはFederal Food Drug and Cosmetic Act(FDC法)を根拠に活動。

1938年成立

- 食品は食べて安全であり、衛生的条件でつくられていること
- 医薬品と医療機器はその目的の用途に対して安全かつ有効であること
- 化粧品は安全であり、適切な成分からつくられること
- 表示と包装は真実な情報を与えるもので、虚偽のものであってはならないこと

アメリカでは、法案提出権は行政府になく、すべて立法府(議会)にある。
三権分立主義はしっかり守られている。



CFRとは

CFR Code of **F**ederal **R**egulations (連邦行政規則集)

米国には50ものCFRが存在する。その21分冊が「Food and Drug」であり、FDAが受け持っている。21 CFRにはPart(章)が1から1,499まで用意されており、それぞれカテゴリーによって区別されている。

CFR以外にも、FDAはGuidanceを発行することがある。

GuidanceはCFRの下位に位置し、業界向けガイダンス(Guidance for Industry)とFDA職員向けガイダンス(Guidance for Staff)の2通りがある。Guidanceの内容はあくまでもFDAの推奨事項であり、代替方法の採用は構わないと記載されていることが多い。



米国では、政府が何を考え、何をしようとしているのかを、常に国民には知る権利がある。

「規則 (regulation)」の立案等に際して、連邦広報 (Federal Register: FR) を用いて、広く国民に知らせなければならない義務がある。

日本・・・「法律」「規則」以外に、行政指導という法規に基づかない間接的手段によって行政が行われる。

行政指導・・・法規の趣旨を体して実施。法律や規則を改正してまで行うほどの内容ではなく、また時間的束縛もあって、迅速に行政を実施するため。

米国・・・行政指導は許されない(訴訟が起きる)。必要ならば1つ1つ手続きを踏んで規則を連邦広報に公示しなければならない。



連邦広報によるFDAの規則公示の手順

FDAが規則を発効させるまでには、以下のような段階を踏まなければならない。

第一段階:「規則制定の事前通告」を行う

第二段階:「規則案の通告」とパブリックコメントの募集を行う

最終段階:「最終規則の公示」とパブリックコメントに対する回答、規則の発効日を通告

規則案を連邦広報に公示しても、案に対する反対が多くて最終規則にまで至らないか、ボツになるか、規則がいつまでも実現しないことがよくある。

米国では、政府の規則立案にあたっては、透明性を求められる。

日本においては、米国にはない「行政指導」というものがあり、政府機関は要事にすぐさま対応することができる。

米国でこの行政指導のようなことを行ったらすぐさま訴訟。



1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション

21 CFR Part 11改定の動向

Warning Letters



Part11の改定の見通しについて

2008年4月7日 GAMP5発表セミナーでSion Wyn氏講演

われわれは現在でも発行したオリジナルの計画とパブリックコメントによって改定されたルールに沿って進めつつあるが、とりわけタスクチームの心配事と言えば、コメントをフォローすること、改定したガイダンスに従って改定したPart11規則を発表すること、さらにより改定したガイダンスを発行すること、そして明らかに新しいプリアンブル(前文)を完成させることである。

したがってまだ計画段階であるが、それがタスクチームとして達成すべきことである。

それがいつになるかという質問は答えにくい。

タスクチームにしてみれば、改定した規則の内容に満足しているが、いまだに当局における内部レビュープロセス中である。FDAによって精査されるまではパブリックコメント募集のための発表できないことになっている。

それはたいへん進行が遅く見えるが、それは特に最高評議会事務局での法的審査をうけなければならないからである。それがまさに長い時間を要する理由である。

お伝えできることは、いまだ規則を改定し発表することに注力しているが、正直いつとはいえないということである。もちろん今年中であると願っている。



1. リスクベースアプローチ
2. 査察は電子で実施（紙媒体の場合は監査証跡を印刷）
3. クローズシステムとオープンシステムの区別解消
4. 電子署名はSAFE等に準拠する



Table of contents

1. 電子化におけるリスクと規制当局の懸念
2. グローバルの規制要件の動向
3. リスクベースアプローチ
4. GAMP 5について
5. FDAとレギュレーション
21 CFR Part 11改定の動向

Warning Letters



Warning Letter

- 査察日:2007年7月31日～8月2日
- レター発行日:2008年1月14日
- 会社名:Tomita Pharmaceutical Co., Ltd

- 貴社は査察中に要求した文書のコピーを提供しなかった。
- クローズアウトミーティングで、XXX氏は30日以内にFDA-483の所見に書面で回答することを示唆していたが、我々はまだ書面による回答を受け取っていない。
- **バリデーションされ、安全なコンピュータシステムを保持していない。**それに加え、システムに対する責任度を割り当てる書かれたプロトコルがない。
- XXXは**分析者と管理者に対するパスワードコントロールがない。**
- コンピュータに保存されたデータは削除、移動、転送、名前の付け替えもしくは改ざんすることが可能である。
- **文書化された証拠もしくはコミットメント**が提供されていない。
- コンピュータシステムは**データに対する権限のないアクセスや変更を防ぐために十分な管理が必要**である。データの欠落を防ぎ、バックアップを確実にするため管理されるべきである。実施されたデータの変更、前回の入力、だれが変更を実施したか、いつ変更が実施されたかの記録が必要である。
- 査察中、貴社は製造記録、研究所の記録及びFDAの査察官から要求された手順書のコピーを提供することを拒否した。



Warning Letter

- 査察日:2007年1月25日～2月16日
- レター発行日:2008年1月18日
- 会社名:Omron Healthcare, Inc.

- 策定されたプロトコルに基づく意図された利用に対する自動化プロセスで使用されているコンピュータソフトウェアが**適切にバリデーションされていない。**
- 例えば、貴社の品質システムで使用されているオリジナルの「XXX Complaint System Validation」の**第三者のテスト結果の承認をレビュー及び承認した貴社の人間が誰もいない。**
- 最後に、この書面は貴社の施設における違反の包括的なリストを意味するものではない。貴社にはFDAによって施行されている適切な法律や規制へのコンプライアンスを保証する責任がある。



Warning Letter

- 査察日: 2002年5月17日～31日
- レター発行日: 2002年7月29日
- 会社名: Earlham College

- 上記の違反に加え、我々査察官は、研究所が原子吸光とHPLC機器からのデータの処理及び保管に電子記録システムを使用していることに言及する。これらはパスワードで管理されていないシステムであるから、セキュリティとデータの完全性を管理するよう構成されておらず、系統だったバックアップ対策がとられておらず、システム機能の監査証跡がない。このシステムは21 CFR Part 11, Electronic Recordsの要求事項に従って設計、管理されているようには思えない。



Warning Letter

- 査察日: 2001年1月30日～2月15日
- レター発行日: 2001年10月1日
- 会社名: Michigan Instruments, Inc.

- 21 CFR Part 11 – Electronic RecordsについてのFDA-483 point#6に対する返答が適切でなかった。
- FDA査察中に、電子記録が貴社のComplaint Files (21 CFR 820.198)を作成するのに使われていることが発見された。しかし、これら電子記録が21 CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signaturesの要求事項を満たしているという文書化された記録がなかった。21 CFR Part 11の要求事項では、電子記録は価値があり、信頼でき、おおむね紙での記録と同等であることを保証するよう設計されていなければならない。例えば、電子的なComplaint Filesのレビューでは、他の重要な欠陥と同様に、適切にバリデーションされていないことが露呈した: 人が読める電子的な形で正確で完全な記録のコピーを作成できない、正確で即時の復元ができるよう電子記録の保護がされていない、システムへのアクセスが制限されていない、などである。全ての電子記録をFDAによって策定されたガイダンス同様に21 CFR Part 11に基づいて、我々の要求事項と一致することを保証するよう、徹底的、そして完全に評価することを我々は強く奨励する。評価は単に前述の例に限定しないこと。21 CFR Part 11を満たす電子記録、電子署名だけが21 CFR 820.198 Complaint Filesの要求事項を満たすのに使用できる。



Warning Letter

- 査察日 : 2007年11月26日～12月27日
 - レター発行日 : 2008年4月7日
 - 会社名 : Sanford Clinic Neurosurgery & Spine
- 全てのスタディのデータは、電子データベースにデータ入力をする、貴社のスタディコーディネータによって処理及び管理されている。データベースの情報に対して実施されたデータ変更の監査証跡やログがない。上記の記録を保持していないので、データは元となる記録と照合できない。



<s6736c.pdf>

© Copyright eCompliance 2008

87

Warning Letter

- 査察日 :
 - レター発行月 : 2004.6
 - 会社名 : Dental Manufacturing S.P.A.
- 21 CFR 820.20(a)、すなわち「品質方針」で要求される品質に対する方針、目的、責務を確立する管理がなされていない。例えば、文書化された品質方針が役員によって作成されていない。



<s6630c.pdf>

© Copyright eCompliance 2008

88

Warning Letter

- 査察日：2008年1月14日～2月27日
- レター発行日：2008年4月23日
- 会社名：National Biological Corporation

- 5つのバージョンのリスク分析が管理された文書でない中、**完全なリスク分析を持たなかった事、レビューと承認がされていなかったこと、またソフトウェアに問題が発見され結果としてソフトウェア変更になった時にアップデートされていなかった事**
- HOUVA IIIの設計履歴ファイルが、その設計が承認された設計計画書とPart 820.30. [21 C.F.R. § 820.30(j)]の要件に従って開発されたという事を立証しなかった事
- 返答はHOUVA IIIに対応する設計履歴ファイルのレビューしている事を伝えるものです。HOUVA III設計履歴ファイルのレビューの概要、‘設計の入力・出力’表、改定版ソフトウェア設計プロセス手順書、HOUVA IIIに導かれるバリデーションテスト結果のレビューの概要、‘ソフトウェア要件仕様書’と‘ソフトウェアトレーサビリティマトリックス’のレビューの概要、HOUVA IIIに対する改訂版‘リスク評価’の書類、HOUVA IIIの設計計画書に相当するコンポーネントを認識する表、のコピーを提供して下さい



<s6630c.pdf>

© Copyright eCompliance 2008

89

FDAによるWarning Letterの例 ～バリデーション～

- 当該システムのバリデーションがなされていない。
- バリデーション・据付記録が不適切（据付が2000年11月であったが、バリデーション試験は2001年4月まで承認されていない。そのバリデーション試験が不完全）
- プロセス中又は最終製品の計算に使用されたコンピュータ化されたスプレッドシートに対する適切なバリデーション手順がない。
- ネットワークモジュールでは、4台のクロマトグラフィックデータ取り込みシステムまでしかサポートされていないのに、5台が接続されていた。本設定を容認できるかどうかのバリデーションがなされていない。
- 日付の順序が不適切である（例えば、試験実施（2000年4月）バリデーション実施（2001年5月）、要求仕様書（2002年12月）となっている場合）
- バリデーションドキュメントおよびデータが不足している
 - 要求仕様書、および21CFR Part11に適合することを確認するために実施された全てのテストデータが残っていない。さらにデータが無いことの原因調査がなされてなく、再発防止のための策も講じられていない。
 - 分析者が利用する**ソフトウェアについて、トレーニングがなされたことを示す文書がない。**



© Copyright eCompliance 2008

90

FDAによるWarning Letterの例 ～アクセス管理～

- 認可された変更だけがなされることを保証するような適切な管理がそのHPLCシステムではなされていなかった。
- 分析者が解析後に結果を削除できるという選択肢がHPLCにあることも査察中に観測された。
- **データファイルが修正、コピー、削除可能である**。またファイル名が変更可能である。(解析者が結果を削除できるようなHPLCは不適切)
- セッションを終了せずに端末を離れた場合、**どのユーザもデータファイルにアクセスして読み取り／書き込みができる**。
- **全ての利用者がデータの編集権限**を持っていた。
- 電子署名をした者は、その署名の下に実施した行為に対して、責任を負わなければならないという旨の方針を文書化していなかった。
- インターネットを通じてデータを転送できるようになっていたが、その際の保護システムが存在しない。
- 電子記録が全保存期間中に格納／取り出しできる保証がない。



FDAによるWarning Letterの例 ～コンピュータバリデーションとシステム・データセキュリティの問題～

- バリデーションされていないソフトウェア(特に検査機器)
- コンピュータ化された方法がバリデーションされていない
- 検査機器ソフトウェアがバリデーションされていない
- データの移行、mergesの完全な検証の不足
- パスワード保護の無視
- **データファイルのバックアップ手順書がない**
- セキュリティアクセスレベルが確立されていない
- **ユーザーIDとパスワードが他の従業員の利用のために公然と掲示されていた**
- 何年も前に**辞めた従業員が未だアクセス特権を持っていた**



- ユーザIDとパスワードが、他の人にも見えるところに掲示されていた。
- 所定のユーザIDとパスワードをもたない本来の所有者でない他の者が、システムにアクセスしているのが確認された。
- バックアップテープが社員の自宅に保管されており、何回使用したかの記録も無かった。
- セキュリティ手順(サーバ管理室への入退出、パスワード管理、データのバックアップ)が確立されていなかった。
- ハードウェア/ソフトウェアのアップグレードや構成の変更が性能に与える影響の評価がなされず、これらが変更管理の対象となっていなかった。
- アクセス権を管理していたが、バイパスが存在していた。
(Windows環境のDOSプロンプト)



FDAによるWarning Letterの例
～セキュリティとデータの完全性の問題～

- データを変更、損失、消去から保護しないソフトウェア
- データ原本の上書きを許すソフトウェア
- パスワード利用、アクセスレベル及びデータバックアップの書面による手順書がなかった
- 無効及び改ざんされたデータを識別するシステムの能力の証拠がなかった
- データ紛失の原因究明調査と再発防止のための修正行動がなかった
- アナリストID及びスプレッドシートのハードコピーのタイム・デートスタンプがなかった



FDAによるWarning Letterの例 ～オーデイトトレール～

- データの計算をするためにアクセスしたテンプレート番号を追跡するオーデイトトレールがなかった。
- 試験データがいつ受け取られ、いつデータベースに入力されたかを示す記録が無い。データベースに対してなされた変更のオーデイトトレールがない。
- システムで自動的に監査証跡が生成されず、数値が変更になったかどうか確認する方法がない。(監査証跡は、変更理由を入力する以外、全て自動的に記録されなければならない。)
- オペレータが品質管理上、有効な値のみ記録している。(装置が適合しない値を検出した場合はオペレータに注意を促し、適合する場合のみ記録していた。)・液ク口試験の実施にあたって、再現性の確認が承認書で定められた方法と異なる方法で行われていた。(承認書のなかに再現性に関する項目が具体的に規定されていたが、その条件を少し変更して実施していた)
- 重要なデータになされた変更のSOPまたは記録が存在しない。



FDAによるWarning Letterの例 ～監査証跡と記録保存の問題～

- 監査証跡がない
- 監査証跡がない(バッチ製造記録への変更の有無を確認する方法がない)
- SOP及び臨界データフィールドへの変更の記録がない
- **印刷後にデータファイルが自動的に消去された**
- 適切に保持されていない検査機器からの電子ファイル
- 電子形式の電子記録の正確で完全なコピーを作成する能力がない



- 電子署名の利用前に電子署名証明がFDAに送られていなかった(483 Formの事項)
- 電子署名に基づき取られた行動に対する書面による責任説明の手順書がなかった
- 従業員がワークステーションを離れる際の電子署名の不正利用を防ぐセーフガードがなかった



まとめ

- 21 CFR Part 11、厚労省ER/ES指針等による電子化は規制緩和である。
- システムが適正にバリデートされれば、電子記録の信頼性は紙媒体よりも高い。
- 規制当局は、紙媒体よりも電子で査察を行いたい。
- リスクベースアプローチを採用すること
- 監査証跡は最後の砦である
- 監査証跡を吹っ飛ばす行為には3種類ある。
- ハイブリッドシステムは、署名(記名・捺印)を紙媒体化したのみであり、記録は電子である。
- ハイブリッドシステムは中途半端な電子化である。
- 電子署名は事後否認ができないものでなければならない。
- 電子署名法、e-文書法、厚生労働省令第44号には、監査証跡という概念がない。(電子署名によって非改ざんを証明)



- グローバルのほとんどのCSV・ER/ES規制はQuality側が作成。厚労省ER/ES指針は、Efficacy側が作成

