

# Part 11時代の臨床開発業務のあり方 ～21 CFR Part 11の変革への対応～

第1回 CAC R&Dソリューションフォーラム  
21 CFR Part 11ソリューションセミナー  
～Part 11時代の臨床開発業務のあり方～  
基調講演より



R&Dコンサルティング イニシアティブ エグゼクティブコンサルタント 松井 一

2003年2月20日、FDA（米国食品医薬品局）は、21 CFR Part 11の新しいドラフトガイダンス「Scope and Application」を発行した。この新ガイダンスではPart 11の対象が大幅に縮小されている。

本稿では、Scope and Applicationの解説を含め、Part 11の新しい時代に対応すべく、臨床開発業務をどんな形で最適化していったらよいかについて述べていきたい。

## 1. 21 CFR Part 11とは何か

21 CFR Part 11（以下、Part 11）とは、1997年8月20日に施行されたFDAの法律である。電子記録と、それに対する電子署名あるいは手書き署名が、信用・信頼ができて（trustworthy and reliable）、かつ紙の記録とそれに対する手書き署名と同等である、とみなすための基準である。

この規制が適用されるのは、GxP（GLP、GCP、GMP）で提出が求められている電子記録と電子署名、およびFDAに提出は求められていなくても保管しなければならないもの（機器使用記録など）、また、ほかの規制によりFDAに提出する電子記録や電子署名などだ。

FDAの定義する電子記録とは、「コンピュータシステムによって作成・変更・維持・管理・検索あるいは配布されるデジタルフォーマットのテキスト・グラフィック・オーディオ・映像、またはその他の情報のあらゆる組合せ」。

一方、電子署名とは、「個人が作成・承認または許可したシンボル、あるいは一連のシンボルであるコンピュータデータの集合が、手書きの署名と法的に同等であるもの」。以上を電子記録・電子署名とFDAは定義している。

非常にシンプルな内容だが、実際にPart 11に対応しようとするとなかなか難しい。そのため、製薬企業各社は頭を悩ませているわけだ。

## 2. Part 11の歴史

Part 11の歴史は長い。

プロジェクトが開始されたのは1991年。当時、製薬企業は、試験データを電子フォーマットでFDAに提出しようとしていた（製造記録の電子化も）。FDAはそこに何らかのルール付けをしようと考え、PMA（Pharmaceutical Manufacturing Associations = 当時の米国製薬工業協会）との間でプロジェクトを起こした。'92年7月に内容が先行通知されたあと、PMAとFDAとの間で議論が行われた。'94年8月に規制内容の提案がFDAから提出され、それに対するコメントがPhRMA（Pharmaceutical Research and Manufacturers of America = 現在の米製薬協）から出された。しかしこのあと、'97年に最終案が提示されるまでの3年間、米国製薬業界は、筆者のPhRMAの友人に言わせると「寝ていた」そうだ。対してFDAのほうは着々と計画を進めていた。そのため、'97年3月20日に最終案が提示されたときには、製薬業界が考えていた規制内容と最終案の

### ■ 歴史

- 1991/11 プロジェクト開始
- 1992/07 先行通知 (Advanced Notice)
- 1994/08 規制内容の提案 (Proposed Rule)
- 1994 PhRMAからコメント提出
- 1997/03 最終案の提示
- 1997/08 施行
- 1999 査察時に本格的にPart 11を考慮
- 2001-03 ドラフト・ガイダンスを公布
- 2003/02 新しいドラフト・ガイダンスを公布



図1 21 CFR Part 11の歴史

規制内容とのあまりの乖離に、業界はほとんどパニック状態になった。筆者も、当時勤務していた会社のグローバルミーティングでPart 11についての勉強会を行い、日本の規制や実態と照らし合わせてコメントし、同社はFDAに会社意見を提出している。とはいえ、同年8月20日にPart 11が施行されるまで最終案から変わったところのごくわずか。根本的なところは何も変わっていなかった。

実際には、Part 11の規則について本格的に査察されるようになったのは、'99年になってからだ。それまで、FDAは、査察官に対するPart 11の教育と同時に、企業に対する教育もやってきた。あまりにも企業からの意見が多かったためである。Part 11の対応はなかなか難しく、PhRMAを始めとする業界団体もFDAに要望を提出してきた。それに応える形で、FDAは、2001年からいくつかのドラフトガイダンスを出している。そして、2003年2月に、Scope and Applicationという新しいガイダンスを発行した。

以上が、Part 11の12年にわたる歴史である。

### 3. Part 11のドラフトガイダンス

Part 11のドラフトガイダンスは、バリデーション、用語集 (Glossary of Terms)、時刻認証 (Time Stamps)、電子記録の維持・保持 (Maintenance of Electronic Records)、電子記録の複写 (Electronic Copies of Electronic Records) などについて出されてきた。

■ ドラフトガイダンス

- 2001
  - ↳ Validation
  - ↳ Glossary of Terms
- 2002
  - ↳ Time Stamps
  - ↳ Maintenance of Electronic Records
  - ↳ Electronic Copies of Electronic Records
- 2003
  - ↳ Electronic Copies of Electronic Recordsを取り下げ
  - ↳ Scope and Application
    - ↳ 残りのドラフトガイダンスを取り下げ

図2 21 CFR Part 11のドラフトガイダンス

FDAは、'03年の2月初旬に複写に関するガイダンスを取り下げ、20日にはScope and Applicationを発行 (Issue) し25日に公布 (Publish) している。このScope and Applicationでは、かなりドラスティックに範囲が変わっており、残りのガイダンスが全部取り下げられた。だからといって、取り下げられたガイダンスを全部無視していいわけではない。なぜなら、これらのガイダンスには有益なことも書かれているからだ。

たとえば、バリデーションのガイダンスには、システム

の仕様やそのドキュメンテーションが重要、など、軽視しがちなこともきちんと述べられている。また、タイムスタンプ・ガイダンスにあるように、信頼のおける第三者機関との時刻合わせはやはり行ったほうがよい。さらに、電子記録の維持に関するガイダンスでも、記録に使うプログラムのバージョンが上がって行く場合のマイグレーション・アプローチ (当然バリデーションも必要だが) について明記されている。それまでは、システムごと保管する以外のソリューションは見当たらなかった。

今後もこれらのガイダンスをある程度参考にしながら、仕事をしていくほうがいだろう。

## 4. Scope and Applicationの背景と要約

### 4.1 新ガイダンス発行の背景

先述したように、Scope and Applicationでは内容に大幅な変更がある。その背景には何があるのだろうか。

Part 11 - Scope and Application

- 要約
  - Part 11を狭義に解釈し、少数の電子記録をPart 11の対象とし、要求事項を適用する
  - Grandfather システムへのPart 11要求事項を適用するにあたり、裁量権を行使する
- 背景
  - 改定中のcGMPイニシアチブとの乖離
  - Part 11の拡大解釈
    - ↳ ある特定個人の意見 > FDAの意見
  - 業界の過剰反応
    - ↳ 経営への影響
    - ↳ 時代 (Paperless Regulation) への逆行

図3 新ガイダンスの要約

FDAは、リスクベースのアプローチとしてcGMPを改定中だ。そして、2年におよぶ改定作業の集大成の一部として、Part 11の改定を考えている。これが事情の1つ。

もう1つは、Part 11が拡大解釈されてきたこと。特に、FDAのある特定の人物が、あたかも組織の代弁者のような顔をしてさまざまな発言をしてきたため、規制が実際より不必要に厳しく適用されるかのように解釈されてしまった。その結果、Part 11に対して業界の過剰反応が起きた。企業の経営への影響もある。欧米の大企業の中には、Part 11対応に10億円以上の投資をしなければならない状況に陥った会社もある。FDAは2001年頃からペーパーレスを提唱してきているのに、Part 11対応が経営に影響するため、ペーパーレスの時代にペーパーに戻ろうと動き始めた企業もある。これでは時代を逆行してしまう。そこで、あるべき状態にPart 11を見直そう、と考えたFDAは、このScope and Applicationを出すに至った。

## 4.2 狭まった規制対象の範囲

では、Scope and Applicationで内容はどう変わったのか。全体を要約すると、Part 11を狭義に解釈する、ということだ。対象となる電子記録を非常に限られたものにし、それに対してPart 11の要求事項が適用される。

もう1つは、Grandfatherルールとして設けられた免責特権だ。これは、1997年8月20日より前から稼動していたシステム（Grandfatherシステム）に、バリデーション・監査証跡・記録保持期間・記録の複写についてPart 11の要求事項を適用する際、裁量権を行使する、というものである（適用外とは明確には言っていない。また、'97年8月20日以降今日までの間に、なんらかの変更がシステムに加えられた場合は、Grandfatherシステムではなくなる）。ただし、Part 11に従うほかの記録については、GxPで定められたルールの要求事項を適用させる、と書かれている。

## 5. Scope and Applicationの詳細

では、Scope and Applicationに書かれているPart 11へのアプローチの詳細を確認しよう。

### 5.1 適用範囲“Scope”はどこまでを含むのか

GxPルールによって保持・提出が求められている記録について、紙の代わりに電子フォーマットを用いる場合、Part 11の規制対象になる。つまり、対象範囲は狭まったが、Part 11はまだ明確に存在する、ということだ。

適用範囲についてはまだ非常にわかりにくく、“Scope”というのはどこまでか明確になっていない。そのため、さまざまな議論がされている。

たとえば、単に製造記録書などの紙を出力するためにコンピュータを使う場合、そのコンピュータは対象外だと読み取れる。しかし、製造指図書のようにロットアサインなどをコンピュータが行うなら、おそらく規制対象に入ってしまう。SOPに関しても議論の最中ではあるが、バージョンコントロールなどを何らかの形で行っている場合、WordやPDFのドキュメントは電子記録として取扱われるのではないか。

その電子記録の定義は、“Scope”でまた新たに書かれている。GxPルールで保持することが求められているものが、紙の代わりに電子フォーマットである場合は、電子記録だということ。紙に加えて電子フォーマットでも保持されている場合も同様だ。また、GxPルールによりFDAに提出する電子記録も。ただし、申請記録やその作成に用いられた記録、たとえば入退室管理のログなどについてはGxPルールで保持しなさい、とある。入退室管理のログが紙で管理されているならそれは構わない、ということだ。手書き署名とかイニシャルとか、他の一般的な署名行為と同等に行

われる電子署名は、当然、範囲に入る。

### 5.2 Part 11特有の要求事項：バリデーション

バリデーション（Validation）は“should”ではないが“recommend”されている。しかし、GxPルールではバリデーションは“must”だから、たとえPart 11で柔らかい表現になったとしても、当然、システムはバリデートされなくてはならない。正確性（accuracy）と信頼性（reliability）を保証するためには、バリデーションが必要なのだ。

バリデーションを行うにあたっては、リスクベースアプローチに基づいて、品質や安全性、あるいは記録の完全性に影響を及ぼすような場合を優先して実施すること。ただ、先述したように、SOPを作成するためのワープロなどにはバリデーションの必要はない、とも明言されている。とはいえ、ExcelやAccessなどのプログラムを使っている場合は当然、バリデーションの範囲に入っている。

### 5.3 Part 11特有の要求事項：監査証跡

以前は、Part 11の条文中では、電子記録を使う場合は監査証跡（Audit Trail）も電子でなければならなかった。監査証跡もシステムが取り、なおかつ、記録とは別のものとして、記録とリンクした状態で保存せよ、と書かれていた。しかし、それを満たしていないシステムは多数あった。それに対して、適用の裁量権を認める、つまり紙で保存してもいい、と言っている。タイムスタンプを必ずしも入れなくてもよいなど、ある程度自由になった。ただし、紙で監査証跡を取った場合でも、日付や時刻、イベントのシーケンスなど、GxPルールで残さなくてはいけないものに関しては、きちんとセキュリティ方策を取らなければいけないだろう。

監査証跡は、システムを操作する中で、作成・変更・削除などを行う箇所ですべて重要になってくる。

レガシーシステムについては、さきほどGrandfatherルールについて述べたとおり、バリデーション・監査証跡・記録保持期間・記録の複写の4つに関して、Part 11は対象としない、と言っている。ただし、それ以外の何かで使っている場合には、Part 11の対象外であっても、当然、GxPルール上バリデーションが要る、あるいは査察の対象になる。

### 5.4 Part 11特有の要求事項：記録の複写

記録の複写に関しては、以前より厳しくはなくなった。Part 11の条文に電子記録での提出を求める、と書かれているが、電子記録の複写方法として推奨されているのは、いわゆるポータブルフォーマット（移行可能）だ。または、自動変換やエクスポート機能などの確立された方法により、一般的なフォーマットに複写すること。そして、複写

するプロセスが、記録の内容と意味に関して、きちんと整合性を保っていると保証すること。ここでバリデーションなども必要になる。

実際の査察中には、査察官に対し、合理的で有用な記録へのアクセスを提供しなければならない。そして、Part 11には特に書かれていなくても、GxPルールにより保持せよとされているものは、当然、査察対象となる。

これらの記録をアクセスするための確立された手順と技術に従って、ハードウェアとソフトウェアを使用した施設（製薬企業側の）において、記録の査察、レビュー、および複写を可能にしなければならない。これは、アウトソーシングしている場合などに対策が必要な問題だ。

なお、複写に関しては、Part 11の記録が検索・ソート・傾向分析（trend analysis）などの機能を持っている場合、技術的に可能ならコピーする側にもそれらの機能を提供せよ、と書かれている。後に述べるが、これは少々厄介な項目だ。

### 5.5 Part 11特有の要求事項：記録の保持

Part 11の記録は、保持期間をとおして、記録の正確性を保ち即時検索ができなければいけないが、それに対しても適用の裁量権を認めている。どんな記録を保持しなくてはいけないか。GxPルールで定められているもの、または会社内でリスクベースのアプローチで文書化されたリスク評価に基づくもの。ただし、コピーした場合、それらをマイクロフィルムやマイクロフィッシュや紙、またはPDFのような標準的な電子フォーマットで保管することについては、取立てて異を唱えることはない。

記録の保持について1つ重要なのは、ハイブリッドの状態でもよい、という点だ。つまり、紙の記録と電子記録、または電子記録と手書き署名などの状態でも、GxPルールの要求事項を満たしていればOKである。

### 5.6 留意点

ここまでScope and ApplicationのPart 11へのアプローチについて述べてきた。留意点としては以下の4つが挙げられる。

- 1) 繰り返すが、Part 11は、守らなければならないルールとして依然として存在する、ということ。
- 2) Grandfatherルールでは、バリデーション、監査証跡、記録保持期間、記録の複写以外のことについて何も述べられていない。また、1997年8月20日以降に変更したシステムは適用外と思われる。したがって、Grandfatherルールが摘要されるシステムは非常に少ないだろう。
- 3) Electronic Typewriterルールについては、実務の範囲がどこにも規定されていない。この点はもう少し調査

する必要がある。

- 4) 記録の保管期間については矛盾した記載がある。紙やマイクロフィッシュなど非電子媒体にコピーしていいと書かれているが、その一方で、電子媒体特有の検索・ソート・傾向を取るなどの機能をできれば備えるように、と言っている。これらをどうやって両立するのか。また、長期保管に関する配慮もなくなってしまった。たとえば、アスピリンは1890年代に発見されて以降現在まで100年経っている。その間、記録保管を続けていなければいけない。Part 11の適用対象記録を100年間どう管理するのかを、今から考えねばならない。そうしたことに何の配慮もされていない。

## 6. 国内外の企業の対応状況

### 6.1 欧米と日本の対応状況の差

Scope and ApplicationによりPart 11の適用範囲は狭くなる。リスク評価に基づくバリデーション、電子的な監査証跡、レガシーシステム、記録の複写、記録の保持、などの要求事項の一部で裁量権が認められる。結果としては、単に原点回帰だ。1997年8月20日に戻っただけで、Part 11というものは相変わらず存在する。

欧米企業では、ほぼ1997年3月から対応が始まった。ちょうどそのころY2Kプロジェクトが走っており、それと連動する形でCAPA（Corrective and Preventive Action Plans）を立てていた。多くの企業はCAPAに従ってシステムのリプレースや変更作業を行っている。Certification Letterは多くの企業ですでに送付済みだ。

一方、日本では、2001年以降に対応を開始した企業が多いようだ。まだポリシー策定やCAPA立案中の企業が多いのではないかと。また、GMPシステムから対応策を始めているようである。Certification Letter送付済みの企業も少ない。これには誤解があるようだ。Certification Letterを出したからといってFDAが査察に来るわけではない。電子署名を使う場合に、法的に手書き署名と同等である、と会社が証明しているだけだ。

対応方法にも欧米と日本ではいくつかの相違がある。欧米では、GxP組織を横断する企業規模のプロジェクトとして、専任の部署や担当者を設置している。PhRMAなど業界団体を通して意見の収集や発信にも熱心だ。リスクベースのアプローチを導入し、リスク評価に基づく企業判断による対応をしている。コンサルティング会社を上手に使い、単に意見を聞くのではなく情報収集などに利用する。

それに対して、日本企業ではGxP組織別に対応しているところが多いのではないかと。業界団体もあまり情報収集をしていない。情報不足のせいで過大なリスク評価を行ってしまい、その結果、過剰反応している企業もある。情報不

足のためにコンサルティングへの依存度も高い。コンサルタントを選ぶのは実は非常に重要な仕事なのだ。

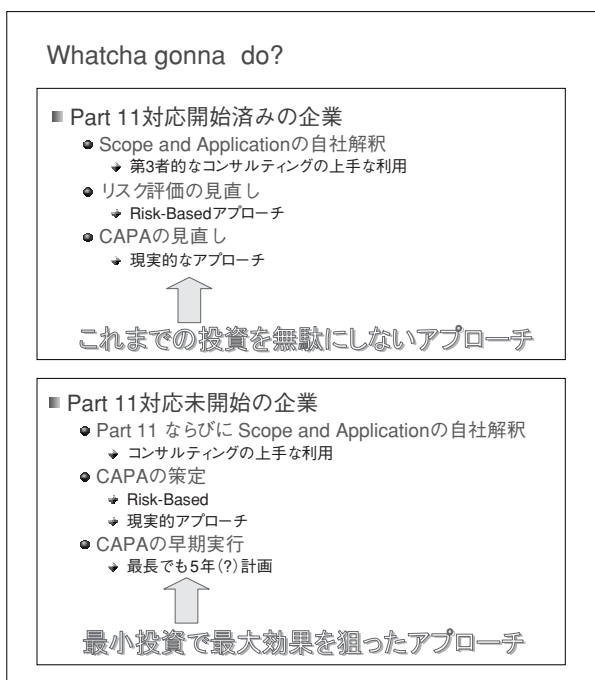


図4 日本の企業はどう対応すべきか？

## 6.2 日本の企業はどう対応すべきか

こうした状況で新しいドラフトガイダンスが出てしまった。ではどうすべきか。

すでにPart 11への対応を開始している企業は、Scope and Applicationを自社の中できちんと解釈し直し、対応を考えるとよいだろう。できればコンサルティング会社には、以前使ったところではない第三者を選んでほしい。CACも、CACのパートナー企業の米国でのパートナーも、非常にニュートラルなコンサルティングを提供できる。リスクベースのアプローチを導入し、リスク評価の見直しも行う。CAPAに関しても現実的なアプローチで見直すべきだろう。ただし、これまでの投資を無駄にしないアプローチを考えよう。

一方、対応がまだ未開始の会社は、Part 11とScope and Applicationをあわせて自社解釈したほうがよい。その際にも上手にコンサルティングを使おう。CAPAの策定も、リスクベースと現実的なアプローチを考える。これを即座に実行すること。なぜかという、欧米では'97年から実行しているからだ。'97年の時点で10年計画のCAPAでもFDAは受理していたが、もう6年経っている。残りは5年程度だろう。ただ、注意しなければいけないのは、最小投資で最大効果を得られるアプローチを、コンサルティングファームを上手に使って狙うことだ。

## 7. Part 11対応のための参考資料

Part 11対応の際に役立つと思える資料を表1にリストした。筆者は、これらを参考にしたほうが良いと考えている。なぜなら、やはり行政当局が何を考えているかを踏まえてアプローチしていくべきだと思うからだ。

### 7.1 米国製薬協のRisk/Benefit Approach

米国製薬協のRisk/Benefit Approachには、対応する優先順位の考え方について書かれている。国民の健康に対する危険性や恩恵の優先順位は、当然、製造記録→QCLIMS/QAシステム→MRPや他のGMPシステム→GLPシステム→GCPシステムという順番でリスクが減っていく。一番下にGCPシステムがあって安心した読者もいるだろう。

優先順位は、移行の現実性、コストと危険性のほうが高い。これらについては安心して良い、と言えることが一番だ。まず、業界のリーディング企業（特定の分野で実績のある企業）から手に入れられる、Part 11準拠のソフトウェアによるシステムがトップ。次に、そのリーディング企業から1年以内にリリースされているシステム。3番目は、1年以降に利用可能になると言われるPart 11準拠のシステムまたは最新技術、あるいは、未熟な技術やまだ完成に至っていない技術が含まれるシステム。最後はPart 11準拠ではないシステム。これらは、当然、下のほうから優先順位を上げていかなければならない。

続いて、リスクとシステムのライフサイクルについては、何を手始めにやるべきか。まず、製品の品質に重大なリスクを与えるようなバグや欠陥を持っているようなシステム。次に、リタイヤが近くて他のシステムとのリンクが少ないPart 11非準拠のシステム。そして、他のシステムとのインタラクションが多いシステムで、Part 11非準拠の、リタイヤが近いシステム。最後に、システム・ライフサイクルの後半のPart 11非準拠システム。これらについて優先順位を作り、それをフェーズに区切ってアプローチして

表1 Part 11対応のための参考資料

●PhRMA - Proposed FDA Guidance on the Scop and Implementation of 21 CFR Part 11 Risk/Benefi Approach <a href="http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/00d1541/c000001.pdf">http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/00d1541/c000001.pdf</a>
●ISPE - Risk-Based Approach to 21 CFR Part 11 <a href="http://www.ispe.org/02pdf/Pt11WhitePaper.pdf">http://www.ispe.org/02pdf/Pt11WhitePaper.pdf</a>
●FDA - Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: Risk-Based Approach
●FDA -Compliance Program Guidance Manual 7348.810 Sopnsors, CROs and Monitors

いくのがいい、と書かれている。

## 7.2 FDAのRisk-Based Approach

ここでは、留意すべき重要項目について述べられている。電子記録の定義、監査証跡、電子記録のコピー、電子記録の保管期間、ハイブリッドあるいは手順による解決、SOP、電子署名など。それらについて注意せよと言っている。アプローチとしては、Part 11の条文、手順の重要性、製品のSafety、Efficacy、Quality (SEQ) への影響に関するリスク評価に基づく電子記録・署名の定義、などをきちんとせよ、ということ。そして、電子記録の重要さとリスクに合った管理の実施をする。これにはユーザーへのトレーニングも含まれる。

## 7.3 FDAのCompliance Program Guidance Manual

ここでは、まずソフトウェアに関する質問が書かれている。誰が設計し開発したのか、変更は可能か、または変更したのか(誰が)、誰がどのようなプロセスでバリデーションを行うのか、などに関して自社の中でチェックしよう。

データ収集に関する質問もある。ここで重要なのは、システムのアクセスに関する承認を誰がやっているのか、という点だ。それから、生データを直接電子記録としてデータ収集時に入力しているか、という点。昨今流行り始めたeCRFは、どう保管され、どんなセキュリティ対策が行われているのか。

もう1つ重要なのは、治験担当医師(施設)からスポンサーあるいはCROへのデータ転送手段をどう管理しているか、である。エディタブルな、フロッピーディスクなどでのデータ転送は恐らく認められないと思う。

最後にセキュリティに関する質問がある。システムへのアクセスをどう管理しているか、どんな方法でシステムにアクセスしているか、などは当然のチェックポイントだ。

現在、ディザスタリカバリはGxPの範疇に入ってきている。災害復旧計画もPart 11の対象範囲と考えて構わないだろう。

また、バリデーションに関するSOPは持っておいたほうがいいだろう。

## 7.4 Part 11対象システム評価例

こうしたことに基づいてリスク評価を行うと、図5のようになる。電子ドキュメント類やその他はケースバイケースになると思うが、おそらく、eCRF/EDC/RDCなどに関するリスクは高くなる。割り付けプログラムや統計解析システム・プログラムも高い。

これらについて、リスクの高いものから順に、システムをどう対応していったらいいかを考えるのがいいだろう。ただし、リスクが低いからといっておごなりにせず、これ

Part 11対象システム評価例	
システム	リスク
■ Clinical Data Management	低
■ Clinical Trial Management	中
■ eCRF / EDC	高
■ Adverse Drug Reaction Management	低
■ 割り付けプログラム	高
■ 統計解析システム・プログラム	高
■ ドキュメント管理システム	中
■ 治験薬管理システム	低
■ 電子ドキュメント類	as the case
■ etc.	as the case

図5 リスク評価に基づく優先順位

から述べるように一貫性をもって対処してほしい。

## 8. Part 11に対するシステム対応事項

Part 11に対するシステム対応事項を図6にリストした。これらはほとんどPart 11の条文から抜き出したものだ。重要なのは、オープンシステムを使っている場合、なんらかの暗号化(PKIなど)により擬似的なクローズドシステムに看做しないと、EDCを使うときに問題になるだろう、という点だ。

電子署名に関してもまったく同じ。重要な点は、電子署名を作成者の上長が無効にするような場合に、どんな形でやればいいか、ということだ。アペンドモードで常に元の署名を残す形で消していくようにしないと認められないだろう。

電子記録・署名に必要なメタデータの項目では、タイムゾーンは取り下げられてなくなっているが、入れておいたほうがいいと思う。なぜなら、グローバルに仕事をしていれば時差が発生するからだ。米国の東部時間と中部時間とでは1時間の時差がある。たとえばニューヨークにいる筆者が書いたSOPを、シカゴにいるボスが承認する時間は1時間早くなり、ボスの署名のほうが若くなる。そうしたことを考えると、タイムゾーンは入れておいたほうがよいと考える。

バリデーションは、緩くなったとはいえ、GxPルールで求められている以上、電子記録の正確性と信頼性を保証するには必須だ。こうしたことには注意が必要である。

## 9. 組織横断的なアプローチを

ビジネスプロセス最適化のために、これまでのVerticalアプローチに変えてHorizontalアプローチを提案したい。

Verticalアプローチは、システムごとにPart 11に個別対応し、システムごとに自己完結する、いわば縦割り型だ。したがってベンダー任せになり、企業の主体性が欠如する

## Part 11に対するシステム対応事項

### ■ 電子記録

- 電子記録として保持されているか
- 保管期間を通じた電子記録の保護が可能か
  - ↳ アクセスコントロール
- アプリケーションシステムからのアウトプットの管理
  - ↳ 変更可能なファイルフォーマットで出力していないか
- 正確で完全なコピーの作成ができるか
- オープンシステムの場合、暗号化(PKI等)の付加的な機能を用いた管理を行っているか
  - ↳ eCRF / EDCの場合、要注意

### ■ 電子記録・署名に必要なメタデータ

- データとは別な電子記録として記録
- 記録・署名日
- 記録・署名者
- 承認・署名日
- 承認・署名した場所(タイムゾーン)

### ■ 電子署名

- 電子署名後に表示・印刷される署名には、署名者(のフルネーム)と署名日時を含む
- 電子署名のアクセスコントロール
- 代理署名が可能の場合、電子記録にその理由と期間を記録
- 電子署名後に上長による署名の取り消しが可能な場合、その理由、元署名を含むすべてを電子記録として記録して残す
- 電子署名に用いるIDコードはユニークか?
  - ↳ バイオメトリックの場合はその方法
  - ↳ ノンバイオメトリック場合はIDコードとパスワードの組み合わせ

### ■ バリデーション

- 電子記録の「正確性」と「信頼性」を保証するには必須
- 製品のSafety、Efficacy、Qualityに対する影響に関するリスク評価に基づいたバリデーション
- 重要項目
  - ↳ 仕様書類(要求仕様書～システム仕様書)
  - ↳ DQ
  - ↳ システムテストとリリース
  - ↳ バリデーション(IQ、OQ、PQ)
  - ↳ トレーニング
  - ↳ バックアップ、災害復旧手順
  - ↳ 障害報告、変更管理
  - ↳ 退役プラン

図6 Part 11に対するシステム対応事項(抜粋)

### ■ 監査証跡

- 記録の変更は(電子的な)変更履歴を記録
- 変更履歴には変更者、変更日時、変更理由を含む
- 変更によって前の記録が消去されない
- 変更履歴はデータとは別な電子記録
- 変更履歴も元データ(電子記録)と同一保管期間
- 変更履歴だけのレビューが可能
- 電子記録のコピー
  - 一般的な移行可能なフォーマットへのコピー
  - 確立された変換、あるいはエクスポート方式を利用し、PDFを含むより標準的なフォーマットへコピー

危険が伴う。ともすればシステムのアップグレード待ちになる。こうなる原因は、やはり、企業ポリシーやスタンダードの欠如だ。その結果、Part 11の解釈がシステムごとに異なる。SEQ分析を反映しない対応順位になってしまう。すると、どうしても後ろ向きな、紙に戻ろうとする対応になりがちだ。戦略性の欠如から、時代に逆行するような解決策を模索する傾向に陥ってしまう。

一方、Horizontalアプローチは、臨床開発システム全体にフォーカスしたCAPAの策定ができる、組織横断型だ。このアプローチでは、企業ポリシーやスタンダードに従った一貫性のある計画を作る。業務フローやデータフローに基づいた対応策は、ぜひ作ったほうがいい。そして、各シ

ステムを軟結合してバーチャルシステム化してしまうことだ。電子記録・署名に対する査察を柔らかくするために、関連性のあるシステムをバーチャルに統合し、たとえば、電子署名を要する箇所は1つのシステムに集めてしまう。そうすれば査察のポイントを減らすことができる。そのため、リスクベースのSEQ分析やデータ主体のアプローチを採用しよう。重複データや重複機能もなるべく削除したい。そして、特に、外部機関とのデータのやり取りには注意が必要だ。また、最近FDAも強調しているが、HIPPA (Health Insurance Portability and Accountability Act = 治療患者のプライバシー保護に関する条例)にも考慮したほうがよい。

以上のように、Horizontalアプローチは、前向きな取り組みをしよう、という提案である。図7に示すように、今まで縦割りだったものを、組織にまたがり、絡められるものはなるべく絡めてPart 11に対応していきたい。CACには、いつでもその手助けをする用意がある。

### Horizontalアプローチとは

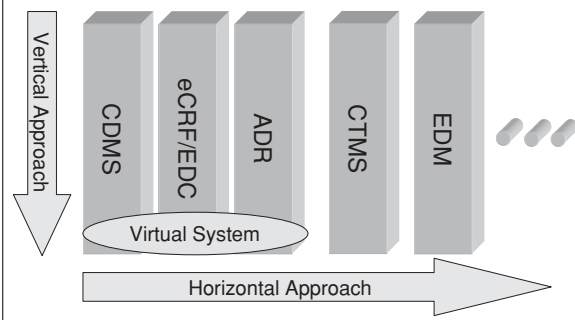


図7 Horizontalアプローチでビジネスプロセスを最適化