

タイトル：医薬品製造におけるコンピューターとデータ完全性：米国と EU の規制 1978 年-2016 年

著者： Yoel Bergman

(Pharmaceutical Engineering, 2017, vol 37, No2, 61-65)

翻訳：京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 朱 祐珍 (Woojin JOO)

米国のコンピューター規制は 1978 年のアップデートされた製造実践規範 (Good Manufacturing Practice; GMP) で最初に導入された

医薬品製造におけるコンピューターに関する米国の規制は 1978 年に初めて登場し、1992 年に EU が続いた。規制、修正、アプローチに対する様々な動機を理解することは、特にデータ完全性に関する米国と EU の現在の規制をより良く理解することを助けてくれるだろう。

コンピューターおよびソフトウェアは、医薬品製造業界において幅広く様々な目的で使用され、一般に自動制御コントロールかデータ処理のいずれかに分類される。1970 年代後期から 1980 年代前期に業界での幅広い使用が始まった後、製品の品質と患者の安全性に対するリスクを最小限に抑えるために-これは現在の製造実践規範 (Good Manufacturing Practice; GMP) の主要な目的であるが-、設計、作業、データ処理に関する規制が必要とされた。これらの GMP は、他の関連する規制や文書化された政策とともに、業界が従うべき最初の規範である。

米国のコンピューター規制は、データの正確性に焦点を当てた 1978 年のアップデートされた GMP (米国連邦規則集 [CFR] 21, パート 211) で初めて導入された。1980 年代前期の業界からの疑問に従い、より多くの規制がライフサイクルの問題をカバーするために追加された。

最初の EU のコンピューター規制は、1992 年に EU の GMP の付属文書 11 として導入され²³、ライフサイクルのいくつかの部分に取り組んだが、簡潔すぎたため、専門団体が補足ガイドを書くこととなった。2011 年までに付属文書 11 のコンピューター規制は概ね運用フェーズあるいはプロジェクトフェーズのいずれかに関連付けされることとなった。

プロジェクトフェーズにおける規制の一つの目的は、運用フェーズでのデータ完全性やその他の GMP 要件を満たすのに役立つコンピューター化された監査証跡とアクセスコントロールを促進することであった。もう一つは、コンピューターの計画、開発、コーディ

ング、構築の監督およびテストを要求し、業界の受け入れテストに至ることによって、組み込まれた品質と実証済みのパフォーマンスを保証することであった。ここで、1980年代に初めて登場した規制は、業界がデザイン、コーディングおよびリリースのフェーズに精通することを促進した。

コンピューターのバリデーション、仕様書における規制へのコンプライアンスを証明するために推奨される厳しいテスト方法、および一貫した意図通りのパフォーマンスは、サプライヤからの補足とともに業界に実装され始めた。Lopez氏は近年、1990年から2000年代半ばまでの間、コンピューターのバリデーションが現地監査の焦点であったと指摘した¹。コンセンサス基準は、業界がバリデーションを計画し、実施するのに役立った。コンピューターのバリデーションに関する詳細なガイダンスとして、MHRAガイダンス²¹によって2015年にFDA 2003年ガイダンス¹⁸と自動化製造実践規範(Good Automated Manufacturing Practice; GAMP®) 5 (GxP対応コンピューター化システムに対するリスクベースアプローチ)によってGAMP®4ガイド(自動化システムのバリデーション)が推奨された。コンピューターのバリデーションの重要性が明らかとなり、データを強化するための詳細な要件が2015年MHRAガイダンスと2016年FDAガイダンス草案に追加された²²。

必要なデータ完全性の特性は頭文字ALCOA: 起因性、明瞭性、同時性、オリジナル(もしくは真のコピー)、正確性によって証明された。これらのガイドラインに基づくコンピューターのバリデーションは、監査証跡によって検証された正しいデータ記録と同様、ALCOAを保証するデータ完全性作業フローと製造実行システム(manufacturing execution system; MES)による適切な計算を検証する。電子データを作成するシステム(MES、企業資源計画、研究所情報管理システム)は異なるインターフェースで連結するため、ALCOAのバリデーションを保証するための特徴は異なるだろう。

運用フェーズでは、規制は主にデータ完全性を対象としている。この用語は当初はほとんど使われておらず、その範囲も限られていたが。例えば、1978年のGMPでは、現在ALCOAの一部であるデータの正確性の測定を要求していた。1997年の連邦規則集(Code of Federal Regulations; CFR)タイトル21パート11では、電子データを含む様々な形式のデジタル情報を含んだ電子記録(electronic records; ERs)の完全性を保護するための追加のデザインと手続きの要件が追加された。(パート11は厳密にはGMPの一部ではないが業界に適用された。)

要件は時間の経過とともに厳しくなった。例えば、1992年の付属文書11はコンピューター化された監査証跡の使用を推奨した。1997年のパート11ではそれを強制とし、記録されるべきものを指定した。アップデートされた2011年の付属文書11は監査証跡情報の

定期的レビューの必要性を以前の推奨に追加した。2015年のMHRAおよび2016年のFDAガイダンス草案は、監査証拠と定期的なレビュー、さらにそれを誰がすべきかをカバーしている。

上記の規制は1978年までに様々なコンピューターの共通の作業に適用された。1980年代に、FDAは特殊なコンピューター作業に関する方針を発行し始めた。一つの例では、GMPは手動生産中の重要なステージについてはオペレーターがバッチ記録に記録し、監督者がそれをチェックし、その両者が名前を記録することを要求した。コンピューター化されたプロセスでは、より少ないチェックが要求された。

2016年までに、米国と欧州連合は類似の側面をカバーし、データと記録などの問題（以下のセクションで論じられる）に関する相違を解消した。これらの前進と類似点の発展は、ISPE/GAMP、APV、ICHやその他の国際機関と当局によって出版されたガイドラインによって促進された。しかし、それらの貢献の詳細なレビューは別の記事を必要とするだろう。その本質的なコンセプトが最終的に規制への道を見出したと言えれば十分である。

1978年から2016年の間の注目すべき一つの違いは、1992年に始まったEUの電子データ保護の強調である。米国ではこれはより複雑な話であり、1978年のGMPは（後のEUの付属文書のように）電子データに焦点を当てていた。プロセスや実験室のテストから出てくる電子記録に関してはほとんど言及されていなかった。これは1997年にパート11が導入されたことで変わり、プロセスや他の記録が保護されるべき基本的な存在となった。

米国の規制はまた、EUの規制よりもはるかに、手動作業やハードコピーの時代に作られた既存のものに新しい規制を正当化する努力をしてきた。加えて、すべてのEUのコンピューター規制は一つの情報源にあり、コンセンサス基準によってさらに説明されている。1978年以降の米国の規制および政策は米国CFRタイトル21、パート11と211、および五つの政策ガイドによってカバーされている。様々なFDAガイドラインは、厳密には規制ではないが、より詳細な要件と展望を提供してきた。

年表

以下のパラグラフでは、コンピューター規制の主な進展を時系列で考察する。導入で示した主な変更は次のとおりである。

1963年-最初の米国GMP発行：1963年2月14日、FDAは最初のGMP²（CFR21、パート133、1975年に現在のパート210および211に変更）を発行した³。コンピューター、エレクトロニクス、自動化機器についての言及はなく、一般的な機器のみであった。1963年6月20日の米国官報においてGMPの最終規則は、おそらく業界による提案に続いて、

あるいは FDA による見直しで、自動化、機械化、あるいは電子化機器の使用を認めた⁴。1960年代の電子化機器を使用する許可は、デジタルコンピューターがごくわずかしき使用されていなかったため、地域の電子コントローラーに委ねられていた。1970年代までにデジタルコンピューターはオンラインコントロールのため統合された。1980年代前期には、コンピューターシステムは広く使用されるのに十分なくらい安価で強力になった^{5,6}。

1978年-米国 GMP における最初のコンピューター規制：1976年、FDA は計画されている GMP の主要なアップデートにコンピューター規制を含めるよう提案した⁷。公開討論が続いた。1978年に、アップデートされた GMP が発行されたが、日常作業における入力データと出力データのチェックと、入力された電子マスターバッチ記録の保証が新たな要件として含まれた⁸。GMP が米国官報において出版された時、FDA コミッショナーはバッチ作業中に作成されたものと同様に、ERs が許可されると述べた。これは ERs を使用する明確な許可の前でさえ行われた。1997年のパート 11 まで特定の指示はなかった。

1983年-医薬品処理におけるコンピューター化システムの検査の FDA ガイド：このガイドは「ブルーブック」として知られているが、技術と規制において FDA の職員と検査官を教育し、1980年代前期に生じた業界の疑問に答えるために出版された。それは1978年の GMP にはなかった、コンピューターバリデーションレポート、アプリケーションソースコードの構造と内容を理解する必要性、手順を通じて組織内のソフトウェア開発をコントロールすること、定期的なバックアップ、コンピューター作業とアラームの監視、システム回復チェック、そしてメンテナンスといった、業界への要件を提示した。このガイドのコンピューターに関する詳細な技術的説明は今日でも役立っている⁹。

1982年から1987年-5つの FDA 公式コンプライアンスポリシーガイド：CPGs はプロジェクトフェーズのものも含めて、ブルーブックの問題をより公式の枠組みの中に入れた。その他の問題としては、ソフトウェアの適合性に対する業界やベンダーの責任、ソースコードに対する業界のコントロール、バッチコンピュータープログラムのパフォーマンスをバリデートする必要性、および既存の GMP のコントロールをそのソフトウェアに適用するためにアプリケーション/コードをマスターバッチレコードと同等にすることが含まれた¹⁰。Lopez 氏は、FDA のコンピューターへの関心は1988年まではあまり顕著でなかったと指摘した¹¹。CPGs に基づく包括的な政策の成熟に続いて、1988年にコンピューターは重要となったようだ。

1987年-プロセスバリデーションの一般的原則に関する FDA ガイドライン: このガイドラインは 1978 年に最初に必要とされたプロセスバリデーションに関するものである。最初のステップは、据付時適格性評価であるが、プロセスをコントロールする能力を含む、適切な機器デザイン、施工および作業に関するエビデンスを提供することを意図していた¹²。コントロールはソフトウェアに影響するため、コンピューターバリデーションの下にある領域にも同様に触れ、重複テストの可能性を作り出した。さらに、「据付時適格性評価」（および後の「運転時適格性評価」）という用語は、統合、機能およびパフォーマンステストなどのソフトウェア用語に置き換わる形で、コンピューターのオンサイトバリデーションの第一段階として、コンピューターバリデーションのいくつかで採用された。

1991年-自動化製造実践規範（Good Automated Manufacturing Practice; GAMP®）フォーラム: 1991年の監査の際の FDA による地域の製薬会社の様々な違反の発見に応じて、業界の職員と官庁職員によるイギリスのフォーラムが形成された¹³。

1992年-新しい EU の GMP 付属文書 11、コンピューター化システム: この文書は、コンピューターのライフサイクル全体を簡潔にカバーする一方で、日常作業における電子データの保護に焦点を当てた。開発記録、バリデーション記録、安全なアクセスコントロール、オペレーターの活動に関する監査証跡が必要とされた。いくつかの基準は米国のパート 11 にすぐに現れた。付属文書はバリデーションの実施方法やサプライヤからの要求に関して十分なガイダンスを提供しなかったため、何人かからはすぐに簡潔すぎると考えられた。

1996年-APV ガイドラインコンピューター化システム: ドイツ主体での国際医薬品技術協会（International Association for Pharmaceutical Technology; APV）フォーラムによって出版され、付属文書 11 を補足することを意図したこのガイダンスは、ソフトウェアの開発、品質、プロジェクトの基準である ISO 9001/ISO-9000-3 に基づいている。これは EU と米国 GMP の中心的な課題である、目下の製造上の懸念から起こったソフトウェア界から規制への開発要件を追加した。ガイドラインは 1996 年の GAMP ガイドに追加された¹⁴。

1995年から1996年-GAMP サプライヤガイド第一版および第二版: このガイドは、計画、デザイン、実装などの活動のテストおよび文書化に関する特定のサプライヤや業界の責任を導入した。これらはソフトウェア、ハードウェア、周辺機器、機器、電気を含む全てのシステム部品に適用された¹⁴。それぞれの主要フェーズにおける詳細な活動が記述され、ユーザー要件仕様書、ソフトウェアデザイン仕様書などのために文書テンプレートが添付

された。このガイドは、購入または開発するソフトウェアのタイプによって、バリデーションの程度を決定するリスクベースアプローチを導入した。ユーザーがプログラムを変更する選択のない、より商業的に実績のあるソフトウェアが、バリデーションが低いために必要であった。APV ガイドラインと同様に、GAMP ガイドは一般的なソフトウェアの品質基準である ISO 9001/ISO-9000-3 とイギリス/スウェーデンの TickIT に基づいており、医薬品使用のためのコンピューターのプランやテストの方法に関する重要かつ欠落したガイドダンスを提供している。

1997 年-米国 CFR タイトル 21、パート 11、電子記録; 電子署名 : 記録はコンプライアンスの主要なエビデンスとなるので、ERs を GMP に適応させる方法を決めるために 1991 年に業界は FDA と会合をした。GMP はバッチ、製造、実験室、流通、および苦情など様々な現場記録の保護された保管を要求する。それぞれの記録のタイプはデータの特定のタイプを提示することを要求される。したがって、それは電子化する際の主な技術的および手続き上の懸念であった。まもなく医療機器のような他の規制された部門に適用されるようにその範囲は拡大された。

1997 年に発行された後、業界はパート 210 と 211 にある既存の GMP と、より詳細なパート 11 の両方を遵守しなければならなかった¹⁵。パート 11 は電子記録を扱うシステムのみで制限されていたが、パート 211 は一般的なデータに適用された。したがって、例えば単純な印刷物をコントロールまたは測定して出力するコンピューターは依然として GMP の電子データ要件を遵守する必要があった。

パート 11 における ERs は、様々な形式-テキスト、グラフィックス、データ、オーディオ、画像-のデジタル情報の組み合わせとして定義された。パート 11 は ERs の保護を目的としていたため、コントロールされたユーザーアクセス、コンピューターバリデーション、ERs の保護された保管、および演算子の作成、変更、削除に関するコンピューター化された監査証跡 (1992 年の付属文書 11 と同様) に対する要件を含んでいた。新たな方策は、閉鎖されたオープンシステム概念と EU の規制には見られない電子署名に関する規制であった¹⁶。

業界との協議にも関わらず、パート 11 はまもなく議論的となった。業界は、パート 11 が特定の公式紙記録に置き換わる ERs に適用されることをはっきりとは理解していなかった。ハイブリッドシステム-プロセスの最後に印刷して署名された ERs のシステム-の状況もまた明らかでなかった。パート 11 を遵守したシステムのバリデーションに対するクロスボード要件とコンピューター化された監査証跡を実装する必要性は、負担がかかり、中には不要と信じている人もいることがわかった。

Richman氏は2005年に、プロセスのバリデーションを実施する際に大きな努力を払い、必要な変更やコストを過小評価したために、業界は一般的にパート11の準備ができていないと示唆した。しかし1997年以来、パート11は注目の的であり、ソフトウェアとコンピュータ化システムに対する業界のアプローチにおいて、重要な、しかし渋々受け入れられた文化変化の触媒であった¹⁷。

2002年-FDA ソフトウェアバリデーションの一般原則; 業界およびFDAスタッフのための最終ガイダンス: この文書はバリデーション方法を含むソフトウェアプロジェクトの管理、開発、文書化に関する詳細なガイダンスを提供した。スコープ、方法論、文書および内容は、APVやGAMPのものと類似しており、ソフトウェアの開発およびバリデーションとして業界をガイドした。

2003年-業界のためのFDAガイダンス: パート11、電子記録電子署名-スコープと適用: 2003年までに、FDAはパート11が(a)コンプライアンスのリスクベース評価に関する当局の定められた方向性にもはや適合しなくなったこと、(b)ルールの中のいくつかの広範な解釈が電子技術の使用を制限しうることを、それはFDAが意図したことはない、(c)広範な解釈のためにコンプライアンスのコストが政策の企画者たちの予期しないレベルにまで上がったこと、(d)公衆衛生に利益を与えることなくイノベーションと技術の改善を妨げたことを認識した。その結果、FDAは、行政機関が重大な違反行為を強調して実施することができるが、あまり意味のないケースではリスクベースアプローチを取ることができる「強制裁量」を用いることを決めた。

2003年のガイドはアップデートされた政策の結果であった。それはパート11の対象となるERsのより正確で狭い定義を提供した。パート11を遵守したシステムに対しては、バリデーション要件、監査証跡、記録保存、記録のコピー、およびパート11の発効日より前に稼働していたシステム（レガシーシステムとしても知られている）に関して、強制が適用されることは少なかっただろう。業界にはバリデーションするシステムとバリデーションの程度を決定する権限が与えられた。コンピュータ化された監査証跡を適用する決定も業界に委ねられた。どちらの場合も、意思決定には品質へのリスクベースアプローチが推奨された。コンピュータバリデーションに関するさらなるガイダンスとして、行政機関はGAMP4ガイドあるいはFDAの「ソフトウェアバリデーションの一般原則」を推奨した¹⁸。

2003年-医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (Pharmaceutical Inspection

Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; PIC/S) 規制された

「GxP」環境におけるコンピューター化システムのグッドプラクティス：このガイドは、特に米国のパート 11 の出版後、APV として EU の付属文書 11 を補足することを意図していた。それは、開発、システムの日常作業、および電子記録と電子署名の使用を含む、ライフサイクルの全てのフェーズと側面をカバーしていた¹⁹。

2011 年-付属文書 11 のアップデート：その最初のページで述べられたように、付属文書はコンピューター化システムの複雑さが増したために、1992 年以来初めてアップデートされた²⁰。パート 11 とそれを補足するために出版された様々なガイドのギャップを埋めるように試みたようだ。サプライヤ、開発、(電子) データにおいてより多くのコントロールが導入され、ごく簡単にだが、ERs と ESs への言及がされた。付属文書は、バリデーションの程度とデータ完全性コントロールが監査証跡として適用される場合を決めるためのリスクアセスメントプロセスを推奨した。

2003 年の FDA 版のように、アップデートされた付属文書 11 は使いすぎを防ぐことを意図していたようである。1992 年版のように、記録ではなく電子データに焦点を当てたままであった。データは、コンピューターに入力され出力された電子情報であり、格納され、取り出されるべきであると考えられた。これはデータが、バッチリリースに関しては特別なデータセットとみなされている電子記録を含む、全てのタイプのデジタル情報を含むということを意味した。パート 11 では、電子データは ER の一部であるため、これは逆であった。2011 年のアップデートの一つの新規性は、コンピューターのデザインと作業が、GMP の二つの主要な目標である、製品の品質と患者の安全性に対するリスクを最小化するというに加えて、データ完全性に対するリスクを最小化できるという期待であった。

2015 年-MHRA GMP 業界のためのデータ完全性の定義とガイダンス 2015 年 3 月：その焦点はコンピューターにあるが、ガイダンスは、データは手作業で記録されるかコンピューター化された手段で記録されるかという（焦点はコンピューターにあるが）英国の医薬品およびヘルスケア製品の規制当局のデータ完全性に関する期待をリストアップすることを意図していた。それは 2011 年の付属文書 11 のコンピューターと完全性の要件を、特別なデータタイプとしての記録とともに、電子データ（生データ、操作データ、およびメタデータ）の定義を含み、さらに詳細に発展させる。コンピューターや紙のデータの完全性を保証するために特定のデータガバナンス方策が導入された。一つの例は、監査証跡に対する新しい記録とレビューの要件である。

バリデーションはガイダンスにおいて重要な役割を果たし、業界は電子データの意図さ

れた使用でシステムをバリデーションすることによってサプライヤのバリデーションを補足することを要求される。意図された使用には完全性ガバナンス要件へのコンプライアンスが含まれるため、バリデーションは完全性コンプライアンスを実証するための主要なツールになる。ガイダンスは 2003 年の FDA ガイダンスと同様に、バリデーションを実施するための GAMP ガイドを推奨している。これは上記のパラグラフで述べたバリデーションの分野におけるコンセンサスガイドラインの重要性を再度示している²¹。

2016 年-FDA データ完全性と CGMP へのコンプライアンス-ガイダンス草案：このガイドは現地インスペクション中のデータ完全性に関する現在の GMP 違反における FDA の観察の増加に対応している。それは、電子データと記録の完全性に関してよく見られる要件はパート 211 の GMP から推測できるということを強調している。例としては、元のデータのバックアップや、データが失われたり不明瞭になったりするのを防ぐ記録保管の実施、つまりコンピューター化された監査証跡で満たすことのできる要件の遵守などがある。全てが GMP からきているわけではなく、そのガイダンスは読者に、電子署名と記録保持の要件を遵守するためにパート 11 を参照させる。このようにガイダンスは、MHRA と同様に、GMP 完全性の要件を遵守するための一つの主要なアップデートされた文書とみなすことができる。ガイダンスは、CGMP 要件を満たすために必要などんなデータも CGMP 電子記録となり、それによって電子データと記録の違いを最小限にするか排除するのに役立つことを強調している。MHRA と同様、監査証跡レビューが必要であり、意図された使用のための業界バリデーションが必要であると考えられている²²。

コンセンサス基準は業界がバリデーションを計画し実施するのに役立つ

まとめと結論

このエッセイは 1978 年の始まりから 2016 年にかけての業界のコンピューターに関する EU と米国の規制を考察した。規制当局がデータ完全性とコンピューターパフォーマンスの保障を提供する重要な問題に気付くようになったので、その期間にコンピューターのライフサイクル全体に規制が追加された。これは国際協力を通じて働く専門機関によって支援された。現在のデータ完全性に関する 2015 年の MHRA と 2016 年の FDA ガイダンス草案は、アップデートされたより厳しい要件を提供している。全体として、1992 年以降の EU と米国の規制は類似するようになった。規制とコンプライアンスを形成するという不慣れな道にも関わらず、このように規制の多い業界において、必要な変化を触媒してきた。

本文以上