

21 CFR Part 11

試験室における電子署名と電子記録

第3部 ● 電子記録の完全性保証

テクニカルノート

Wolfgang Winter, Ludwig Huber, Agilent Technologies
近藤直人, 横河アナリティカルシステムズ株式会社

21 CFR Part 11に対応した分析試験室においては、データの完全性をいかにして守っていくかが大きな問題となる。別の言い方をすると電子記録の真正性と信頼性を保証すると言える。

本シリーズ第一部では、分析試験室における電子署名、電子記録の概要とPart 11に対応していくための提案を行った(1)。第二部では、安全性について考察した。権限を持たない者がデータシステムを使用したり、データを変更したり、消去したりすることをいかにして防ぐかを論じた(2)。シリーズ第3部では、21 CFR Part 11で要求されるデータの完全性に対応するためにデータシステムに必要とされる機能について考察する。

21 CFR Part 11導入に伴って、GMPにおける要件の一つ、データの完全性を保証することの重要性が再確認された。データの完全性、すなわち、偶発的または故意になされた変更、改ざんや削除から生データを保護することは、データの真正性と信頼性を保証するうえで最も重要なことである。この点に関して最近、英国のコンサルタントRobert McDwall氏は「コンピュータの(不)安全性」と題する優れた論文を発表した。その中で「安全なコンピュータはこの

世に存在しない。我々が議論していることすべては、危険性の許容される程度についてである。」「There are no secure computers. All we are talking about are the degrees of acceptable insecurity" (3)。本シリーズの第2部で、21 CFR Part 11対応主計画書やデータの安全性について考察することが、システムの安全性とユーザ権限に関して考察することと同じであることについて述べた。しかし、データの完全性については議論しなかった(2)。今日の分析試験室のデータシステムにおける最も大きな問題は、システムへのアクセス管理とアクセスの安全保証ではなくデータの完全性を保証することである。信頼できる記録とは、データが必要とされる条件を満たして記録されていることを意味している。クロマトグラフィー用データシステム(chromatography data systems, CDS)の場合、データの完全性を保証するために生データ以外に二つの記録が必要とされる。一つは分析条件のようなメタデータ、もう一つは、再解析等を行った場合に生じるデータの変更履歴である。

監査証跡。電子子守り

データの安全性は別として、以前からある規制が記録の真正性に関して要求

していたのはトレーサビリティである。昔から使われてきた実験ノートのように、データシステムの監査証跡は、誰がいつ何をしたのかを自動的に記録する。Ron Tezlaffがいみじくも言っているように「記録されていないければ、それは噂に過ぎない」"If it's not written, it's a rumor"(4)。Paul Motiseは監査証跡を「電子子守り」"electronic nanny"と呼んでいる(5)。McDwallによれば、「監査証跡はデータに加えられる変更を監視するソフトウェアユーティリティの一つである」"audit trail is a software utility that monitors changes to selected data sets within the main application"(6)。監査証跡は、「電子記録の作成、変更、削除を行う」"actions that create, modify, or delete [an] electronic record"際には必ず必要とされ、また、「保護されていて、コンピュータにより時間記録とともに自動作成」"secure, computer-generated, [and] time-stamped"されなければならないと、Part 11 Section 11.10 (e)に明記されている(7)。監査証跡に残された記録は上書きされてはならない。これらは新しい要求ではない。GMP環境下で紙の記録保管に求められていることと基本的には同じである。

FDAの査察官は、査察中に、製造記録や分析記録を調査する。監査証跡は、



Agilent Technologies

例えば、クロマトグラムの積分条件の変更に関する情報を記録、管理することにより、これらの査察に必要な情報を提供する。直接製造記録等に関係しない変更にも監査証跡は必要とされる。例えば、ユーザ権限やコンピュータシステムの設定を変更した場合は、時間(と理由)を伴った監査証跡が必要とされる。

どのように監査証跡を記録すればいいのだろうか。アジレント社のケミステーションプラスでは次のような方法で監査証跡を記録している。記録のどの部分に監査証跡が必要かを決める。この部分に変更が加えられた場合に、その変更をデータベースに登録する。もちろんデータベース自身が安全でなければならないが。このようにして、例えば、不正アクセス記録やユーザ権限の変更が記録される。通常の方法では、この記録(監査証跡)を変更または削除することはできない。

問題は、どの程度の変更を監査証跡として記録するかにある(監査証跡記録の詳細さの程度とも言える)。本シリーズの第一部で述べたように、あまりにも詳細に監査証跡を残すと数が多すぎてあつという間に管理できなくなる。これでは、Part 11の要件を満たすことはできない(1)。クロマトグラフィー用データシステムの監査証跡とその検索機能は注意深く設計されなければならない。ドイツのようないくつかの国では、従業員の成果を測定することを目指す情報システムを使用する場合には、労働組合の承認が必要となる。試験室で使用されるデータシステムの目的は、従業員の労務管理にあるのではなく、電子記録の完全性を保証することにあることを十分に理解する必要がある。監査証跡に対する適切な見出語を設定することで次のような質問に答えることができるようになる:分析結果に影響を与えるような装置または手順のトラブルが分析中に発生しなかったか?一連の分析中で、特定の試料に

のみ積分条件を変更していないか?誰かがその分析結果を検討したか?どうしてその分析結果は不採用になりそれ以降の計算に使用されなかったのか?監査証跡の重要な機能にコメント入力がある。データを作成した人もしくはその結果を確認する人が変更を加えた際にコメントを入力して、なぜこのような変更を加えたかがわかるようにすることを目的としている。Part 11自体は変更理由の記録を求めているが、いくつかの以前からある規制、たとえばGLPはその理由を明記することを必要としている。いくつかのデータシステムはコメント入力機能を有している。いくつかの選択肢から選ぶことも選択肢をユーザが定義することもできるようになっている。これらの機能により、データシステムは変更とその理由を記録することができる。たとえば、「積分条件のある変数をXからYに変更した、これはSOPの改訂による」のように。FDAはこのようなコメントを認めているが、ただし、それが監査証跡記録の完全性を損なわない場合にのみに限られる。コメントの追加のために監査証跡記録を操作することは許されない(8)。規制に対応するためには、監査証跡は容易に変更、削除できてはならない。例えば、Windows NTのイベントビューワーのような物では監査証跡とは到底認められない(図1)。OSの持つ記録作成機能によりデータシステムも監査証跡を作成している。しかし、規制に対応するために特別な注意が必要とされる。監査証跡には、書類の偽造を防ぐ

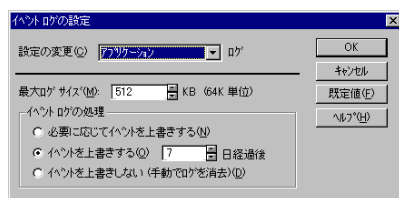


図1.Windows NTのイベントログ設定。Windows NTのイベントビューワーに残された記録は、変更や削除が可能なので、Part 11で必要とされる監査証跡に採用することはできない。

役目もある:「データは仕事を始める前もしくはその日の最後に記入された。」
"The entry of data before an action occurs or at the end of the day, as an afterthought" (5)。

トレーサビリティと時間記録

巨大なクライアントサーバーシステムを持つ多国籍製薬企業が、Part11と時間記録に関して懸念を表明した。特に電子的なバッチ記録システムについて、まず、FDAとの間で時間記録と時間帯に関する議論から始まった。異なる時間帯をまたがって作業が行われたとしても、「署名者の現地時間を記録する」
"The signer's local time is the one to be recorded" と規則には明記されている(9)。これに対して会社側は、「ネットワークシステムがいくつかの時間帯にまたがっているとき、電子署名に必要な時間記録は署名者の現地時間か、ネットワークシステム(サーバー)の現地時間のどちらなのか?」
"Does an electronic signature time stamp need to be local to the signer or to a central network when an electronic batch record system spans different time zones?" この質問に対する回答の中でFDAは監査証跡における時間記録に関して次の二つの点を強調した:監査証跡における時間記録は、作業の順番が明確にかつ分り易く記録されていなければならない
"clearly document the sequence of events in human terms",そして電子署名が信頼できることを保証し、署名者が拒絶することができないような仕組みを備えていなければならない"authenticate an electronic signature and minimize chances of signer repudiation"(10)。

監査証跡の有効性について考えてみたい。例えば、署名者と関連づけられた現地時間で記録された監査証跡は、署名の信頼性を高めることができる;署名したとされた人がその時間、会議に出席中だったり、その時間はとても署名をすることができなかったとする。

するとその署名が、偽の署名者によって行われたことが、監査証跡からわかる。会社側は適切な調査を開始しなければならない(10)。

時間記録に関する厄介な問題を解決するには、最先端技術と現実的な対応との両者が必要になる。なぜならクライアント/サーバータイプのデータシステムは分散型で広範囲に広がっているからである。多国籍企業で使用されているクライアント/サーバータイプのデータシステムを使うと、異なる大陸にある分析試験室間でデータを交換できる。ユーザは、出張時等に他の試験室からシステムにアクセスして、監査証跡に記録が残る作業をすることができる。もし、監査証跡に記録される時間記録が、現地時間のみだったとすると、監査証跡に残っている記録と実際の作業の間に矛盾が生じる(例えば実際に分析した時刻と承認の時刻)。つまり、午前9時に承認した分析が午前11時に実施されていたということも起こりうる。分析はヨーロッパ中部時間でおこなわれ、承認は米国東部時間で行われたことを示す何らかの証拠がないと監査証跡自体を信用することができなくなる。この点に関して、Motiselは次のように述べている。「しかしながら、Part 11は、時間記録にサーバー設置場所の時間を同時に記録することを禁止してはいない。それは承認者の時間帯とは異なることもある。二つの時刻を記録する場合、どちらが承認者の時間帯であるかを明確にしなければならない。("Part 11 does not, however, prohibit a firm from supplementing the local time stamp with the time stamp of a remote central server that may be in a different time zone from the signer. Where dual stamps are recorded, though, it is important that the electronic record clearly indicate which one is local to the signer")」(8)。最新のそして正確な時間記録方法として、承認者の現地時間ではなく、標準となる時間帯(たとえばグリニッジ標準時)で時間記録を作成する方法が採用されてい

る。この方法をとることで、作業者の現地時間とは関係なく、実際の作業の流れを正しく反映した記録を作成することができるようになった。

"Typewriter Excuse"タイプライターエクスキューズ

GLPやGMPの旧来の解釈では、会社が生データを定義することができた。そして、紙に印刷され、署名された記録が、生データとして保管されてきた。Barbara ImmelはBioPharmに次のように書いている;「規制の目的はタイプライ

ターエクスキューズを取り除くことにある。タイプライターエクスキューズ;『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(図2)。』という誰かのコメントを取り消すことである。』(the rule's intent was to get rid of "typewriter excuse", the statement made by some that "The real record is the hard copy. We just use computers to generate the record"). LCGCにMcDowallは以下のように述べている;「電子記録に移行するには、その記録を再現するために必要なデータの定義、生データ(最初に

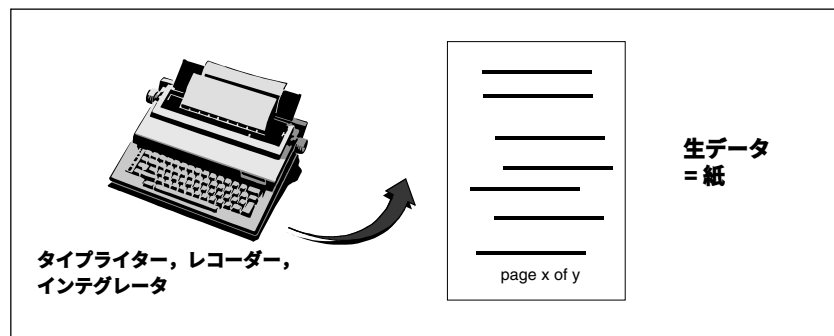


図2. いくつかの装置では生データが紙の記録となる。

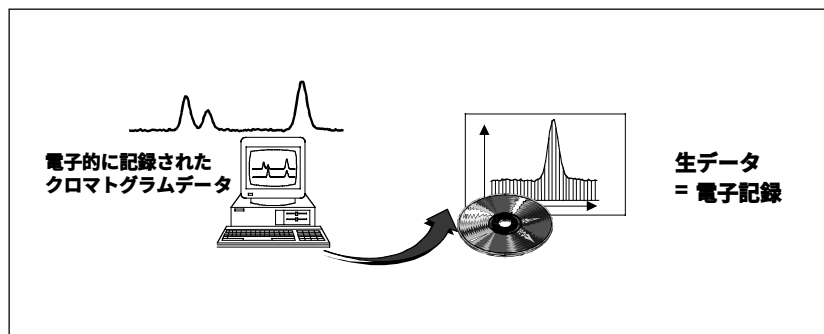


図3. クロマトグラフィー用データシステムでは、生データは電子記録であり、21 CFR Part 11への対応が必要とされる。

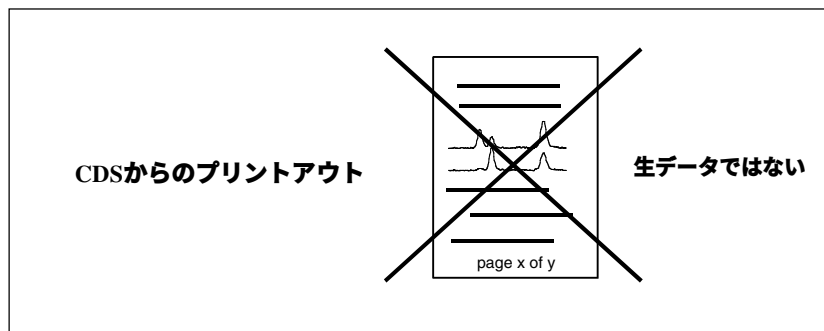


図4. 電子記録を印刷したものはもはや生データとは見なされない。「タイプライターエクスキューズ」は受け入れられない。

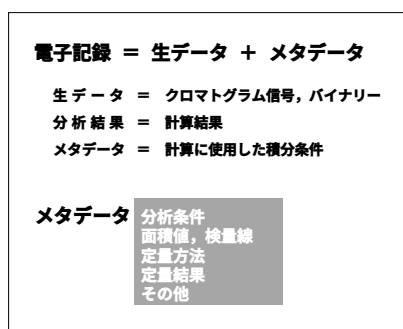


図5. 電子記録の信頼性を保証するためには、生データとそれに関連するメタデータが必要とされる。

観察された結果が生データファイルとなる)やそれに付随するファイル,たとえば積分条件やシーケンスファイルが必要になる。]("A move to electronic records will require a definition of raw data (original observations taken to be the raw data files) together with other files such as the associated, integration file and injection sequence to enable the work to be reassembled") (12)。本シリーズの第一部で述べたように, FDAは将来的に紙の記録を受け付けなくなるかもしれない(3)。Part 11によれば, 記録を電子的に残しているのであれば, それらを電子的に長期間保管し続けなければならない。特に, 記録が生データの場合, それがたとえばコンピュータのハードディスクなどの「記録媒体」に書き込まれたら直ちに("as soon as it hits a durable storage device")「保守, 保管しなければならない(図3)。従って, CDSから印刷され署名された紙の記録は, もはや生データとは見なされない!! なぜか? 電子記録の印刷物は一般的に電子記録の完全で正確なコピーと見なすことができない(印刷物には積分条件や監査証跡のような重要な情報が欠けている)からである(図4)。積分条件や監査証跡のようなデータをメタデータと呼ぶ(図5)。もはや「タイプライターエクスキューズ」を言訳にできない。Immelが言っているように「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なっている時のみ, Part 11は

適用されない。]("Only if a computer is truly being used as a typewriter - when no electronic record is created - does the rule not apply"), またMotiseも次のように書いている。「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。]("There is nothing inherently trustworthy that comes out of your printer," because the paper printout does not contain the metadata that is necessary to reliably reconstruct or even replay the original data) (11,13)。

メタデータは, それ故, 記録の信頼性を証明し, FDAの新しい規制(Part 11)に対応するために極めて重要になってきている。なぜなら, メタデータなしでは, 生データから測定結果を再構築することもできないし, 最終結果のトレーサビリティも限定される。生データ, メタデータ, 監査証跡そして測定結果が完全にそろって初めて, 信憑性のある電子記録といえる。このデータセットは, 製造工程, 品質管理が管理された状態にあること示すために必要とされる(図5)。しばしば分析試験室では, メタデータ保管の重要性が忘れられている。また, 不十分な記録保管の方法を用いた場合, 生データとメタデータから試験結果を完全に再構築することができず, 査察時に問題となるであろう。

関連づけの完全性

データの完全性を保証するためには, 電子記録間の関連づけがとぎれることがあってはならない。これは, 関連づけの完全性と呼ばれる。クロマトグラフィードータにおける電子記録の完全性とは次のことを意味する。あるクロマトグラフィの分析結果が作成された後, それが変更されておらず, 改ざんも加えられず, または不正な処理をされていないことを証明するために, こ

の記録に関連する他の記録, 生クロマトグラム, 積分条件, 検量線そして監査証跡との関連づけがきちんと保存されていないなければならない。ある記録に関連する一連の記録が保管されていて初めて, その記録自身のトレーサビリティ, 信頼性, 信憑性が確保される。それぞれが独立して変更可能な記録間の関連性を管理することは決して易しい作業ではない。次の場合を例に考えてみたい; 試料XYZを分析法Aのバージョン4で分析した。最初の分析は移動相が足りなくてうまくいかなかったが, 試料XYZのクロマトグラム1が作成された。サンプルを再分析した。最初のクロマトグラムを削除や上書きすることなく二番目のクロマトグラムを記録した(あなたが現在使用しているデータシステムで本当にこうなるのか確かめることをおすすめします)。クロマトグラム2を使って主成分と不純物を定量して, 分析結果XYZ.2-A4-1を得た。データを照査していた分析担当者が標準試料の作成ミスに気づき, 検量線の一点を不採用とした。新しい検量線を使って, クロマトグラム2を再計算して定量結果XYZ.2-A4-2を得た。再計算の結果は再照査の後, 承認され保管された。数ヶ月後, 不純物の仕様が変更になったため分析法Aは変更された。分析法Aの新しいバージョンは5となった。その年のFDA査察中に, サンプルXYZの分析結果が調査されることになった。関連づけの完全性がうまく機能しているシステムでは, 査察に必要な生データ(XYZ.2)と分析法(Aバージョン4)のバージョンを関連づけて検索する事ができる。しかし, 現行システムの多くは, 生データと分析結果を見つけることはできても, 分析法の正しいバージョンを見つけることができず, 分析法Aのバージョン5を表示する。いくつかのシステムでは, 分析法Aのバージョン4は存在しないが, 詳細な監査証跡が残されている。

まとめ

21 CFR Part 11で要求されているデータの完全性要件を満たすために必要な条件を以下にまとめた。

紙のシステムからPart 11対応の電子記録のシステムに移行するための準備をする。Part 11対応に使用するクロマトグラフィー用データシステムを、データの安全性、完全性、監査証跡の観点から注意深く評価する。データベースシステムは必須であるが、それ自身にも問題がないかを検討する。特にデータの安全性と完全性について調べる。現行のシステムの問題点を評価したり、新規のシステムを導入する場合、生データと分析結果以外のデータについても考慮する；メタデータの重要性を十分に認識する必要がある。分析結果のトレーサビリティを確保するために、コンピュータが自動作成する時間記録付きの監査証跡機能がなくてはならない。この監査証跡は、システムの利用者と完全に独立して作成され、記録に対して誰がいつ何をしたのか、作成、変更、廃棄したのかを完全に追跡できなければならない。監査証跡は削除されたり変更されたりしてはならない。Windows NTのイベントビューアーを使った監査証跡は、完全性と安全性に問題があり、それを使う場合には十分に安全であること、変更や削除ができないこと、を確かめなければならない。データベースを使用したCDSを評価する場合、生データ、メタデータ、分析結果等の関連づけに破綻が来ないかどうかを確認する。各データの改訂記録を厳密に作成することが、Part 11対応では必須とされている。

次の論文では、電子記録を新しいシステムに移行する場合について説明する。Part 11で発生した新たな問題は、古いシステムで測定した記録、データをこれらが必要とされる期間を通して再現できなければならない点である。古いコンピュータシステムを保管してお

くのではなく新しいシステムにデータを変換する場合について考察する。

引用文献

- (1) L. Huber, "Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 1, Overview and Requirements," *BioPharm* 12(11), 28-34 (1999). (日本語版は, Ludwig Huber, 近藤 直人, 21 CFR Part 11 試験室における電子署名と電子記録; 第一部 規制の概要ならびに要求事項, 横河アナリティカルシステムズ, 2000年6月, 資料番号 TI 16C0A3-004)
- (2) W. Winter and L. Huber, "Implementing 21 CFR Part 11 in Analytical Laboratories: Part 2, Security Aspects for Systems and Applications," *BioPharm* 13(1), 44-50 (2000). (日本語版は, Ludwig Huber, 近藤 直人, 21 CFR Part 11 試験室における電子署名と電子記録; 第二部 システムとソフトウェアのセキュリティ, 横河アナリティカルシステムズ, 2000年11月, 資料番号 TI 16C0A3-005)
- (3) R.D. McDowall, "Computer (In)security," *Sci. Data Manage.* 3(6), 8-15 (1999).
- (4) C. Burgess and R. McDowall, "Practical Computer Validation" short course at Pittcon 98, p. 6.
- (5) P. Motise, *Human Drug CGMP Notes* 5(4) (1997).
- (6) R. D. McDowall: "Operational Measures to Ensure the Continued Validation of Computerised Systems in Regulated or Accredited Laboratories," *Lab. Autom. Inf. Manage.* 31, 25-34 (1995).
- (7) *Code of Federal Regulations, Food and Drugs*, Title 21, Part 11, Sections 11.10(b) and 11.30, "Electronic Records; Electronic Signatures; Controls for Closed Systems; and Controls for Open Systems" (U.S. Government

Printing office, Washington, DC). Also *Federal Register* 62(54), 13429-13466.

- (8) Personal email communication between Hewlett-Packard Company (Wilmington, DE) and Paul Motise (Office of Compliance, CDER, FDA, Rockville, MD) (1999).
- (9) *Code of Federal Regulations, Food and Drugs*, "Final Rule Preamble to Part 11," at Comment Paragraph 101, 21 CFR 11.50(a)(2) (U.S. Government Printing Office, Washington, DC). Also *Federal Register* 62(54), 13453 (1997).
- (10) P. Motise, *Human Drug CGMP Notes* 6(2) (1998).
- (11) B.K. Immel, "GMP Issues: An Electronic Eye Opener," *BioPharm* 12(6), 60-63 (1999).
- (12) R.D. McDowall, "Chromatography Data Systems II: Specifying, Evaluating, and Selecting a System," *LCGC Int.* 12(7), 422-431 (1999).
- (13) P. Motise, "FDA Requirements for Computers in Analytical Laboratories," paper presented at the ECA Conference, Berlin, September 1999 (available at www.labcompliance.com/conferences/august99.htm).
- (14) T.P. Loomis, "The Best of LIMS Object and Relational DBMS Can be Combined," *Sci. Comput. Autom.* 15(3), 73-76 (1998).
- (15) L. Guzenda, "Seven Signs That You Need an Object Database," *Sci. Data Manage.* 3(5), 30-33 (1999).

5980-1305JA
April 27, 2001.

Agilent Technologies(アジレント・テクノロジー社)は、ヒューレット・パッカートの電子計測、化学分析、電子部品と医用電子の4つの事業が独立した新会社です。

<http://www.agilent.co.jp/chem/yan>