

特別講演

製薬業界におけるデータインテグリティ の実態とその対応について

2017年4月20日



(株)ファーマプランニング

代表取締役 高橋和仁

パネリストの紹介

■ 中西 壯平

GMPコンサルタント

元あすか製薬 品質保証部長

■ 中田 寿

GMPコンサルタント

元わかもと製薬 品質保証部長

データインテグリティ (DI) とは何か？



DIとは何か？

意識

What is Data Integrity ?

データインテグリティは**完全性**、**一貫性**、**正確性**を意味する。

完全かつ一貫性のある正確なデータは**帰属性**、**判読性**を備え**同時記録**され、**オリジナルの記録**もしくは**真正コピー**で、正確であること

～FDA Data Integrity draft guidance～

本質

- 不正の防止
- 不正を疑われるような行為の防止

DIが着目された経緯

過去の査察で「改ざん」や「不正行為」が散見された

日付の改ざん



データ不備



手順の不備



データ削除



データ改ざん



不正アクセス



DIに関するガイドライン・ガイダンスの発出

DIに関するガイドライン

発行年月	発行団体	名称
2015/3	 MHRA Regulating Medicines and Medical Devices	GMP Data Integrity Definition and Guidance for Industry
2016/4	 FDA DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES	Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry
2016/7	 MHRA Regulating Medicines and Medical Devices	GxP Data Integrity Definition and Guidance for Industry
2016/7	 WHO	Technical Report series 996 Annex 5 Guidance on Good data and Record Management Practice
2016/8	 PIC/S	Good Practice for Data Management and Integrity in Regulate GMP/GDP Environments

GxP : GLP（非臨床試験）GCP（臨床試験）GMP（製造管理・品質管理）GQP（品質保証）
GVP（安全管理）GDP（流通）等

DIは新しい概念なのか？

1999年4月 FDAから発出の「Computerized Systems Used in Clinical Trials」で中で「ALCOA」というものを引用し、データあり方について言及された。



「ALCOA」とは、Attributable（帰属性）・Legible（判読性）・Contemporaneous（同時記録性）・Original（原本性）・Accurate（正確性）の各々頭文字を取り、呼称されたもの。

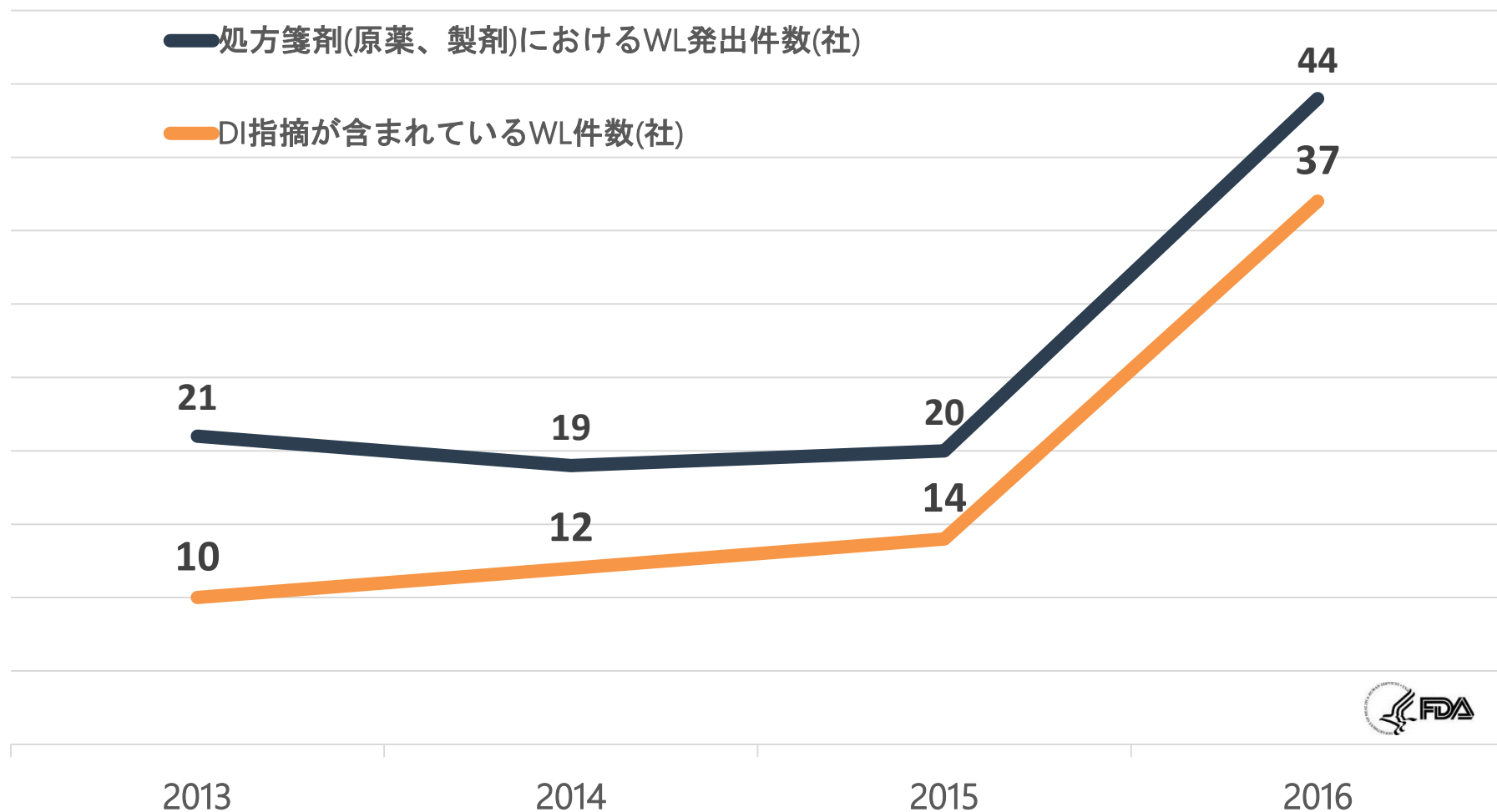
ALCOA原則（各ガイドライン根幹）

Attributable (帰属性)	作業を行った個人を特定できること
Legible (判読性)	全ての記録が判読できること
Contemporaneous (同時記録性)	操作、事象、判断は発生時点で記録できること
Original (原本性)	紙、電子記録とともに最初に捉えた情報がオリジナル記録
Accurate (正確性)	結果と記録が正確であること

DIに関わる指摘傾向

DIの指摘が含まれている「FDA Warning Letter」の件数の推移

※弊社調べによる



DIに関する動向

- グローバル（行政）では「DI」を査察プログラム・スコープ内に入れている。
- 製薬会社によるベンダーオーディットにおいても、行政と同様に監査プログラムに入りつつある。
- GMPに限られたものではなく、GxP（GLP・GCP・GQP・GVP・GDP・GTP等）で求められ始めた。
- PDA・ISPE等の民間団体も相次いで、ガイダンスを発出している。

PDA : Elements of a Code of Conduct for Data Integrity in the Pharmaceutical Industry 2016

ISPE : GAMP® Guide: Records and Data Integrity 2017

DIに関する指摘傾向と解釈

中西 壯平
GMPコンサルタント

DIとは、査察官の視点

試験結果について

データが誠実であり完全性が担保されているか
(紙のデータであれ、電子データであれ)

査察官がデータの改竄の有無を確認する視点

ALCOAが満たされているか

監査証跡

操作内容を時系列に記録したデータ

メタデータ(機器の測定条件等)

セキュリティー

バックアップ

DIに関連する指摘事例

EMA、PMDA、FDAの中で、製造業者に対する指摘事項を詳細に公開しているのはFDAのみ

FDAによるWarning Letterについて

DIに関連するWarning Letterでは、
Sec.68と194に関する指摘が増加傾向にある

21CFR211の抜粋

21CFR211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment

---自動化、機械化および電子化装置---

(a) Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.

医薬品の製造に自動化・機械化・電子化した設備・・・使用して差し支えない
このような装置を使用する場合は、適切な性能を保証するため、
日常的に校正し、点検し、チェックし、その記録を保管すること

21CFR211の抜粋

21CFR211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment ---自動化、機械化および電子化装置---

(b) Appropriate controls shall be exercised over computer or related systems to assure that changes in master production and control records or other records are instituted only by authorized personnel. Input to and output from the computer or related system of formulas or other records or data shall be checked for accuracy. The degree and frequency of input/output verification shall be based on the complexity and reliability of the computer or related system. A backup file of data entered into the computer or related system shall be maintained except where certain data, such as calculations performed in connection with laboratory analysis, are eliminated by computerization or other automated processes. In such instances a written record of the program shall be maintained along with appropriate validation data. Hard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are exact and complete and that it is secure from alteration, inadvertent erasures, or loss shall be maintained.

21CFR211の抜粋

21CFR211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment ---自動化、機械化および電子化装置---

(b)

- ・これらのシステムを適切に管理し、記録等の変更は許可された者 (authorized personnel) に限定していること。
- ・記録やデータに関して、正確さをチェックすること。
- ・関連システムの信頼性に基づき、入力したデータのバックアップファイルを保管すること。
- ・バックアップデータが正確で完全なことを保証すること。
- ・変更や不注意による消去、紛失に対して安全なこと。
- ・それらを保証できるよう、別の複写物やメディア等に保存できる代替システム、あるいはハードコピーを保管すること。

21CFR211の抜粋

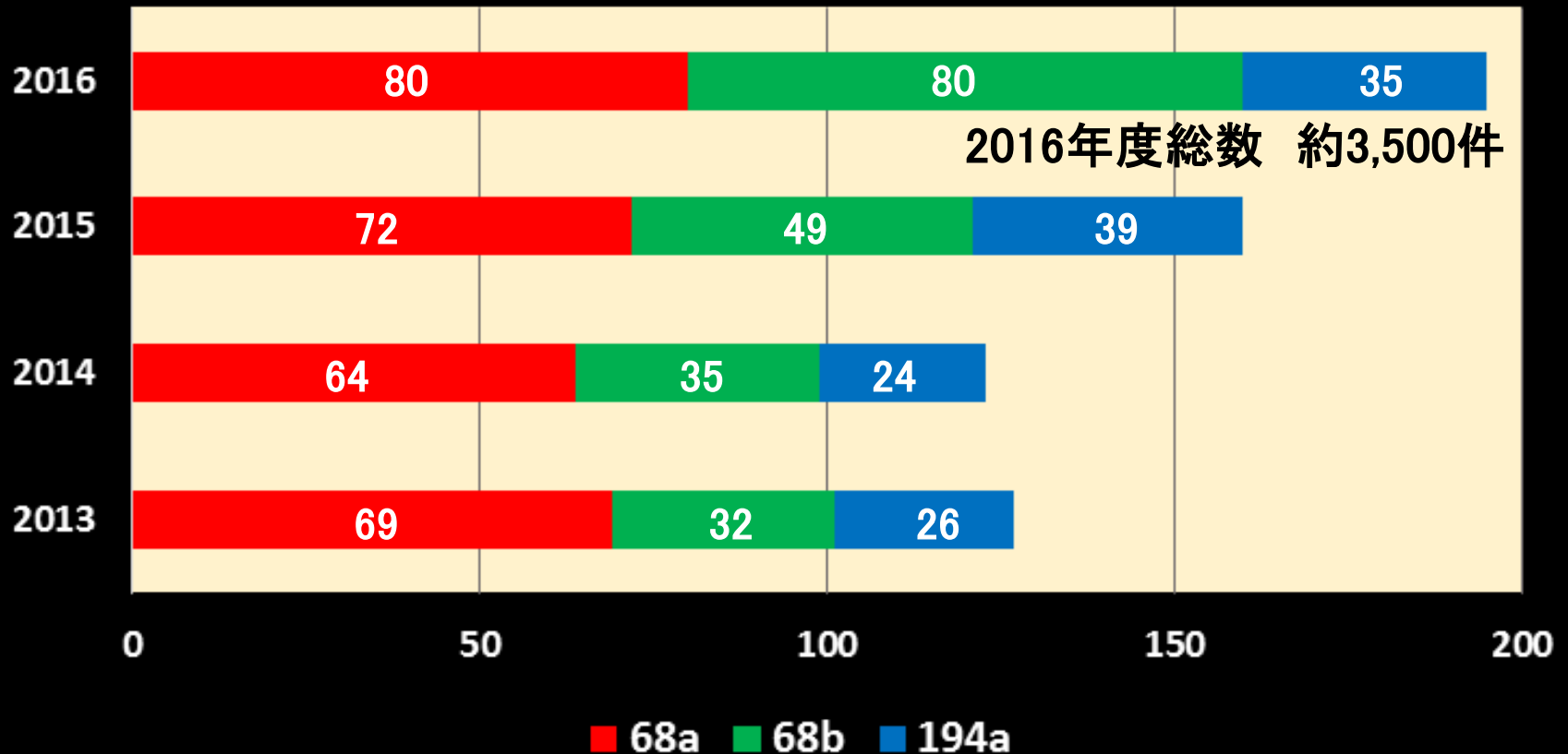
21CFR211.194 Laboratory records ---試験の記録---

(a) Laboratory records shall include complete data derived from all tests necessary to assure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows

- 記録を保証するのに必要な試験の完全なデータ
- 試験に使用した検体の正当性
- 実施する全ての試験法の適切性
- 分析機器からの全てのグラフやチャート、スペクトルを含む、全てのデータの完全な記録
- 試験に関連して実施したすべての計算の記録
- 評価
- 実施者、実施日
- 実施者以外の適合性照査記録

FDA指摘のトレンド

DI関連Warning Letter件数の推移



FDAのInspection Observationsで公開されている情報を基に、ファーマプランニングで集計

<https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm250720.htm>

Warning Letterにおける指摘事例

21CFR211.68

インド 製薬企業

コンピュータに保存されたデータへの変更を防止する管理がされていない。

- 未承認のままでデータへのアクセスあるいは変更を防止する管理が十分なされてない。
- 正当化することなく再試験し、データを削除することが日常的に行われている。
- クロマト試験者がPCアドミニストレーターの権限を持っており、原始データや試験結果を操作していた。
- .2013年6月18日にクロマトの日付を6月12日に遡らせていた。
- 不適があると日付を遡らせ、適になるようにパラメータを変更していた。

Warning Letterにおける指摘事例

21CFR211.68

チェコ 原薬・医薬品製造業者

- アクセス権限をもたない者のデータへのアクセスあるいは変更が防止されていなかった。
- データのいたずらや削除を防止する管理もなされていなかった。

中国 原薬メーカー

- 未承認でデータへのアクセスや変更，データの操作や省略を防止する適切な管理を実施していなかった。
- 薬物品質評価で，不完全または偽造された記録を採用しており，製造した薬物の品質が所定の規格および標準に適合しているのを確認していなかった。

Warning Letterにおける指摘事例

21CFR211.194

インド 原薬製造業者

設定された規格や基準に適合していることを保証するために行われたすべての試験の完全なデータを含む試験管理記録がない。

- 品質管理試験室が、原薬の試験の完全なデータを維持していなかった。
- 公式な試験を行う前に製品バッチで“実験的な試験”を行い、公式な記録にしなかった。
- クロマトグラフィーのシステムの監査証跡を確認したところ、試験者がクロマトグラフィーの原始データを複数回削除したことがわかった。
- 削除されたデータを確認したところ、実際の製品ロットのデータが含まれていた。

Warning Letterにおける指摘事例

21CFR211.194

インド 原薬製造業者

設定された規格や基準に適合していることを保証するために行われたすべての試験の完全なデータがない。

- 疑わしい結果やOOSが発生しても、望ましい結果が得られるまで再試験を繰り返し、元のデータを調査して照査し、報告しなかった。

中国 原薬製造業者

設定された規格や基準に適合していることを保証するために行われたすべての試験の完全なデータを含む試験管理記録がない。

- 公式に報告された試験を行う前に、残留溶媒についてガスクロマトグラフィーの試験を非公式に複数回行い、別の“R&D”フォルダーに記録していた。
- これらの非公式な試験記録は公式記録にはならず、原薬の品質評価や多くのバッチの出荷判定を行う際に、何ら考慮されていなかった。

ALCOA原則（各ガイドライン根幹）

Attributable (帰属性)	作業を行った個人を特定できること
Legible (判読性)	全ての記録が判読できること
Contemporaneous (同時記録性)	操作、事象、判断は発生時点で記録できること
Original (原本性)	紙、電子記録とともに最初に捉えた情報がオリジナル記録
Accurate (正確性)	結果と記録が正確であること

公表されたWarning Letterの活用

公表されているWarning Letterから、何が学べるのか

何を指摘されているのか、なぜ指摘されたのか？

どのような処置が必要か？

ALCOAのどれに不適合なのか



自社はどうなっているのか？

自社でも類似した事例を認めた場合、どのように改善するのか？（予防措置も含めた検討）

DIに対する取り組み事例

中田 寿
GMPコンサルタント

DIの取り組み

インテグリティの二つの意味？

完全性

完全性を保持するための決めごとをSOP化



- 作業者によるデータ変更の禁止⇒管理者の承認と理由⇒履歴を残す
(例 電子データの場合)
データの作成、変更、修正、削除の権限設定
権限毎のID、パスワード等の設定
ID、パスワード等による本人確認
- データのQCチェック時に記録の無断変更や無断削除がないことの確認

誠実性

SOPの遵守

DIの取り組み

具体的な取り組み例

手書き記録用紙

- 作業者のサイン
- 消えないインクの使用
- 作業の都度ごとに記録（誰が、いつ、どのように）
- 立ち合い記録(ダブルチェック)
- ページ番号を連番で印刷
- 製本

簡単なシステム

- キャリブレーションのみ
- 生データ＝プリントアウト⇒手書き記録用紙

複雑なシステム

- CSV
- 電子データ
⇒データのQCチェック時に不正アクセス、不正操作の確認

DIの取り組み（電子データの取扱い）

PIC/S GMP ガイドラインAnnex11(コンピュータ化システム)

7.データの保存（*Data Storage*）

データをダメージから守る。

記憶されたデータのアクセスのしやすさ、可読性、正確性の
確認・定期的なバックアップ

9.監査証跡（*Audit Trails*）

組み込みの必要性：リスクベース

あらゆるGMP上の変更及び削除の記録の作成をシステムへ組み
入れ、GMP上のデータの変更及び削除の為の理由の文書化

12.セキュリティ（*Security*）

コンピュータ化システムへのアクセス権限
パスワード等によるアクセス制限

監査証跡の導入の現状

監査証跡（*Audit Trails*）とは

- ① 処理された内容と結果の記録
（イベント内容、変更内容）
- ② システムへのアクセスの結果の記録
（誰が？・いつ？）

DIの取り組み（監査証跡） 2/2

MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015

(英国医薬品庁 GMPデータインテグリティの定義と業界へのガイダンス 2015年3月)

■システムが存在しない場合は紙ベースによる監査証跡での対応が可
(PIC/S GMP Annex 11と同程度の記載)

It is expected that facilities upgrade to an audit trailed system by the end of 2017.

2017年末までに監査証跡システムを持った設備への更新をexpected。

DIに対する今後の対応（まとめ）

DIで求められるもの

そもそもDIは新しいことでもなく、難しいことでもない
出発から判定の出るまでに起こった全ての事象を包み隠さず
適切な手順に基づきに対処し、記録を残すことがDIである

出発



過程



OOS

異常・逸脱

監査・etc ..



判定

適切な手順
に基づき、対
応し、その記
録が全て残っ
ている事

様々な事象の発生

DIにおけるモラルと教育

不正・改ざん



悪意・故意

医薬品に携わる
会社・人間とし
てのモラル・意
識の欠如

不備・不適切

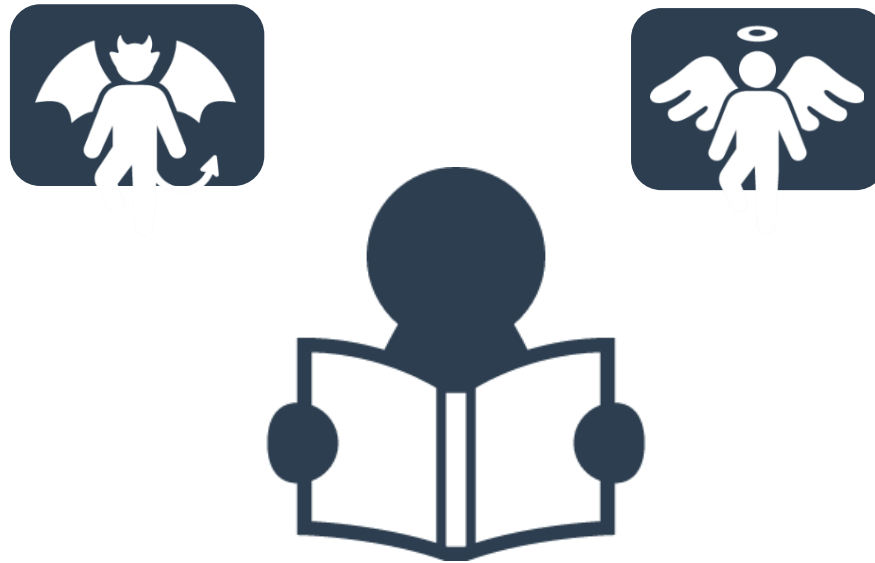


手順の不備

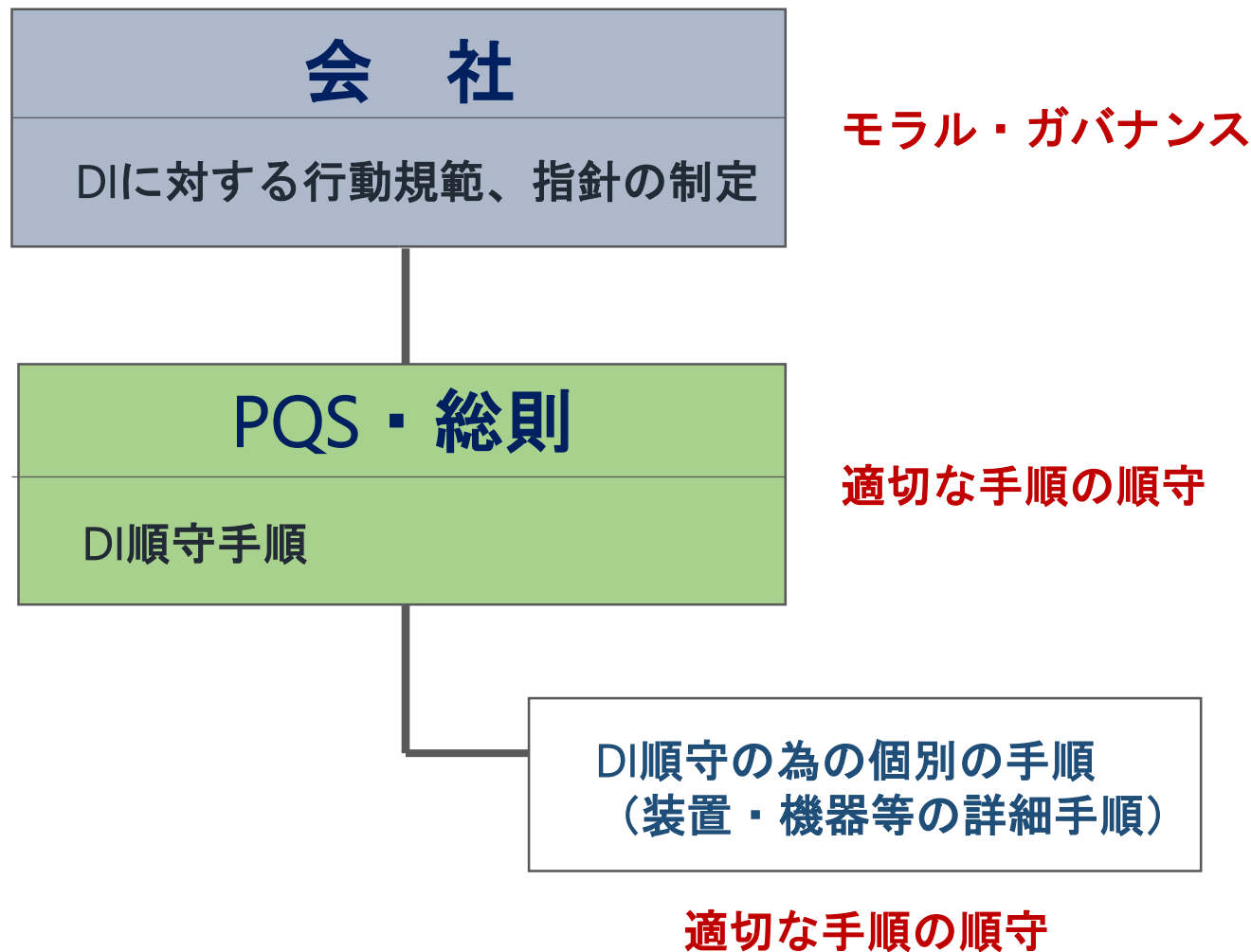
- ・ 知識不足
- ・ 教育不足 等

DIに対する取り組み

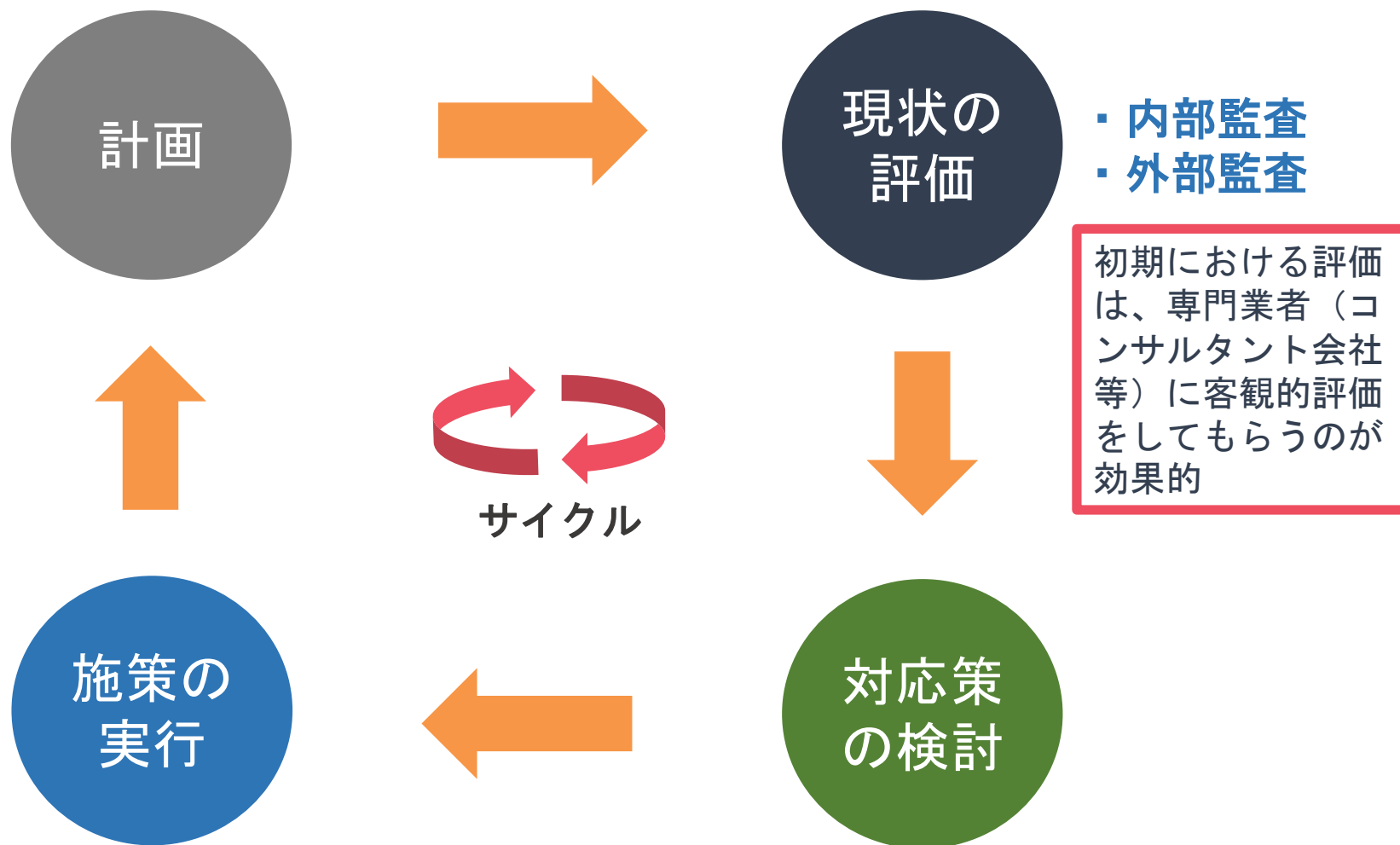
- 規範、指針（モラル・カバナンス）等を作成する。
- 担当者から上級責任者・経営者までの教育（トレーニング）が必要である。



DI対応のための改善の進め方



DIに対する取り組み



最後に

- しばらくの間は「DI」は焦点のひとつとなる
- DIに対する正しい知識とそれに基づく対応
- DI、CSVに関わる対応は専門担当者を養成
若しくは、専門家に構築を依頼



ご静聴ありがとうございました。

もし、本日の講演資料の欲しい方、ご質問・ご相談のある方は、弊社の下記ブースにて承りますので、気軽にお立ち寄り下さい。

弊社ブース：B-07（東ホール3）