

データインテグリティ(DI)とCSV

ラボにおけるERESとCSV 望月 清氏

https://www.gmp-platform.com/author_detail.html?id=112

- ・「ラボにおけるERESとCSV」の連載を始めるにあたり、コンピュータ化システムの信頼性確保の要である「電子記録と電子署名」の説明を行う。
- ・厚労省ERES指針
- ・「生データの電子化」
- ・監査証跡のレビュー
- ・「CSVの基礎」/CSVの要件/CSVの基本形
- ・PIC/S DI(データインテグリティ)ガイダンス
- ・FDA 483におけるデータインテグリティ指摘(54)

483における指摘 国内企業に対するFDA 483に記載されたデータインテグリティ観察所見(Observation)の概要を紹介する

⇒丁寧な説明と実際のFDAのDI指摘事項とその解説

(1) 連載にあたり(本号)

(2) 電子記録と電子署名

- ・ラボにおける電子記録活用の利点や留意点
- ・電子記録および電子署名の要件
- ・署名の種類 ・クローズドシステムとオープンシステム
- ・デジタル署名と電子署名法 など

(3) 生データの電子化

- ・生データの規定と監査証跡 ・HPLC生データのウォーニングレター
- ・監査証跡レビューのウォーニングレター
- ・アーカイブとバックアップ ・デジタルカメラのERES対応 など

(4) CSVの基礎

- ・CSVの要件と基本形 ・DQとトレーサビリティマトリクス など

(5) リスクマネジメントの適用

- ・インフォーマルな方法
- ・ウォーニングレターにおけるリスクアセスメント指摘
- ・初期リスク評価と詳細リスク評価 など

(6) カテゴリ分類とバリデーションアプローチ

- ・構成設定とパラメータ
- ・カテゴリ混在の例
- ・カテゴリ1の検証 など

(7) 適正管理ガイドライン対応

- ・ガイドラインの活用方法
- ・開発計画書とバリデーション計画書
- ・適合性調査(査察) など

(8) FDAのコンピュータ指摘

- ・ウォーニングレターにおけるコンピュータ指摘の傾向

(9) PIC/Sのコンピュータ要件

- ・PIC/S GMP
- ・Annex11
- ・EMAのAnnex11 Q&A
- ・PIC/S査察官むけガイダンス

(10) CSV事例紹介

- ・市販標準機器のIQ、OQ、PQ
- ・コンピュータ組込機器のバリデーション
- ・エクセルのバリデーション

(11) まとめ

1. ERES対応とCSV対応FDAの警告状

コンピュータは機能が柔軟であるため、その柔軟な機能の信頼性を確保するための対応技術が必要である。医薬品業界においては、コンピュータの信頼性確保は、下記の対応により行う。

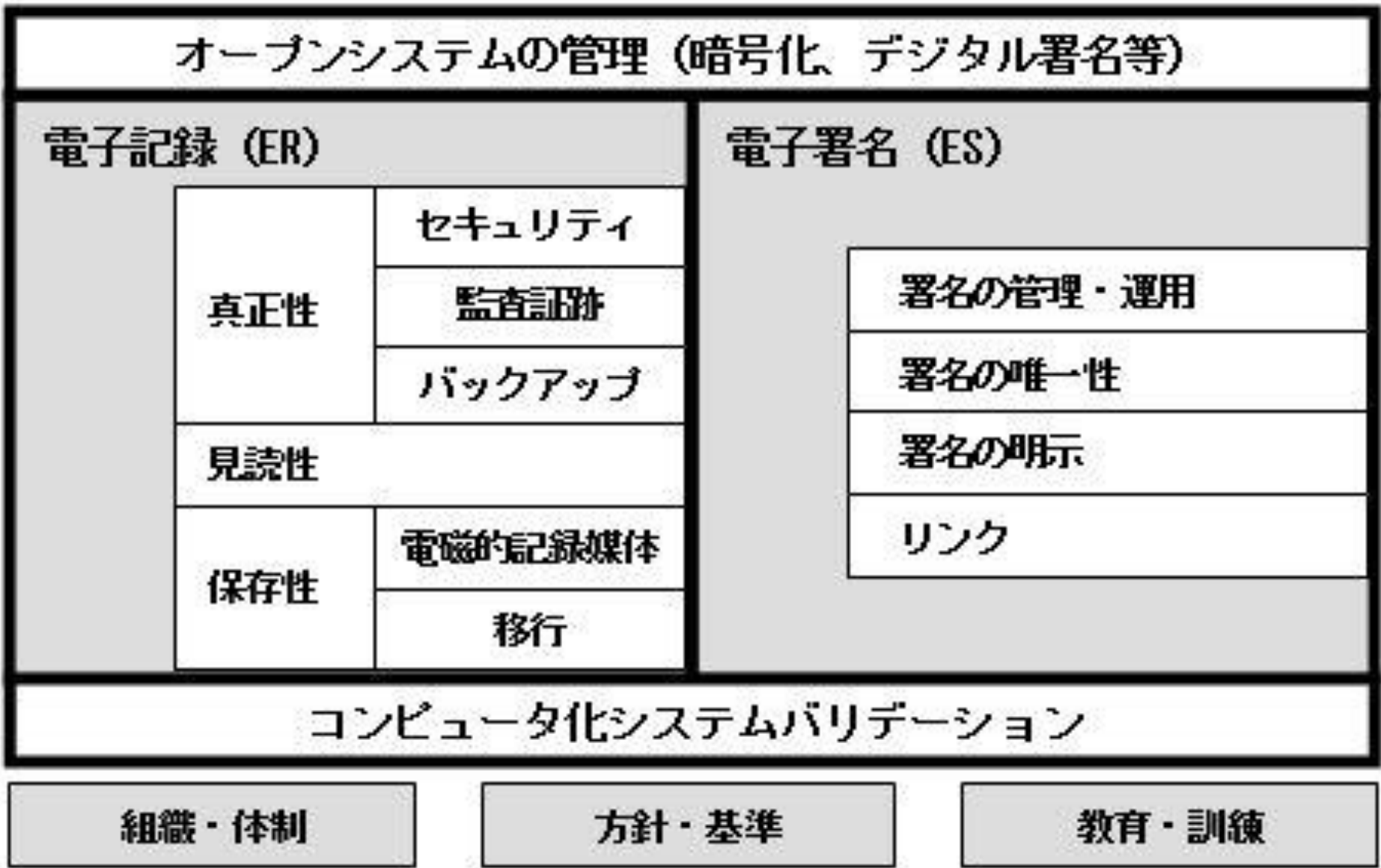
・ERES対応

ERESとはElectronic Records, Electronic Signatures（電子記録と電子署名）の略語である。コンピュータにより生成される電子的な記録と、コンピュータを用いて行う電子的な署名の信頼性を確保する対応をERES対応という。ERESをER/ESと記載することもある。

・CSV対応

CSVとはComputerized System Validationの略であり、コンピュータ化システムバリデーションと呼ばれる。CSV対応とは、コンピュータ化されたシステムが意図した通り動作することを、手順を含んで検証し文書化する活動である。コンピュータ化システムをコンピュータ化された業務、あるいはコンピュータが組み込まれた機器や装置を用いて行う業務と考えるとよい。

図 1 ERES指針の要件



真正性の確保

真正性(しんせいせい)の確保とは、電子記録を完全、正確、かつ信頼できるものとすることである。

真正性の確保には以下のことが求められる。

- ・システムのセキュリティ
- ・監査証跡(Audit Trail)
- ・バックアップ

システムのセキュリティとは、IDとパスワードなどによりシステムへのアクセスを管理し制限することである。

監査証跡を簡単にいうと、記録の保存・変更・削除の履歴情報である。監査証跡には以下の情報を含める。手書きの生データを変更・削除する場合と同じ概念である。

誰が、何時、何から何へ、変更の理由(必要時)

見読性の確保

見読性(けんどくせい)の確保とは、電子記録を人が読める形式で、表示、印刷、コピーできるようにしておくことである。電子記録を保存した媒体だけでは電子記録の内容が判らない。そのため、電子記録の内容を理解できるように表示もしくは印刷できるシステムが必要であるということである。また、記録を保存すべき期間内において見読性を維持しなければならない。記録の保存期間は以下に例示するように、対象とする記録により異なる。

承認申請の根拠資料2) : 承認後5年間、再審査終了後5年間、再評価終了後5年間

GMPの記録3) : 作成日 + 有効期限 + 1年間 ~ 30年間

保存性の確保

保存性の確保とは、記録を保存すべき期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電子記録を保存することである。

その要件は以下の2つである。

・記録媒体の管理

- 記録媒体の損傷・劣化対策として、
記録媒体は正副の2セット作成する
- 記録媒体に識別情報をつける
- 記録媒体の台帳管理を行う
- 記録媒体が紛失しないよう保管管理を行う
- 定期的に記録媒体の損傷・劣化の確認を行う
- 適宜、新しい媒体に書き換えを行う

・他の電子記録媒体や方式に移行する場合には、移行後も真正性、見読性及び保存性を確保

記録媒体の管理については、改正GMP施行通知4)も参照されたい。 9

4. 厚労省ERES指針

ERES対応方法を厚労省ERES指針1)により説明する。

(1) 適用範囲

ERES指針は以下の資料に電子記録または電子署名を利用する場合に適用される。

- ・申請等において提出する資料
- ・保存が義務づけられている資料

ただし、これら資料が紙媒体であったとしても、その資料の作成に電子記録または電子署名を利用している場合は、可能な限りERES指針に基づくことが望ましいとされている。コンピュータにより紙の資料を作成している場合でも、可能な限りERES指針に基づき資料の信頼性を確保することが望まれているのである。

(3) 電子署名の要件

電子署名を利用する場合の要件は以下の通りである。

1) 電子署名法1)に基づき、電子署名の管理・運用に係わる手順を文書化し実施すること。

例えば、パスワードなどの電子署名の要素を機密にするなど、管理・運用の手順を文書化し適切に実施する必要がある。

2) 電子署名は各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰にも再使用、再割当しないこと。

例えば、退職した社員のIDを他の人に再割り当てしてはいけない。

3) 電子署名された電子記録が、以下の全項目を明示できること。

- ・署名者の氏名
- ・署名が行われた日時
- ・署名の意味(作成、確認、承認等)

4) 電子署名と電子記録のリンクは、通常の方法では削除・コピーできないこと。

例えば、電子署名を改ざんできないようにしておく。

5. 署名の種類

署名方法には以下の3通りが考えられる。

(1) 紙の記録に「手書き署名」

ラボにおいては以下の様な場合がある。

- ・元々が紙である記録に手書き署名する場合
- ・電子記録のプリントアウトに手書き署名する場合

✓ 署名された紙の記録が正の記録となる

✓ 署名した以降、電子記録は参考データとなる

(2) 電子記録に「電子署名」

IDとパスワード、生体認証(バイオメトリクス)、タブレットへのタッチペン入力などにより電子記録に対し電子的に署名する場合である。

(3) 電子記録に手書き署名

電子記録を電子的に署名できないときに、「手書き署名」を電子記録に紐付けて行う署名方法である。

5. 署名の種類

たとえば:

- ・電子記録媒体の表面に手書き署名
(例: DVDやCDのラベル面に手書き署名)
- ・署名台帳に電子記録のファイル名/パスを記入し手書き署名
(例: デジタルカメラ画像ファイルを台帳上で手書き署名)
- ・電子記録を特定できるページのプリントアウトに手書き署名
(例: 分析計プリントアウトの特定ページに手書き署名することにより、分析計の電子記録に署名)

6. クローズドシステムとオープンシステム

上記で説明した「電子記録の要件」および「電子署名の要件」は、クローズドシステムにおいて電子記録と電子署名を利用する場合の要件である。オープンシステムにおいて電子記録と電子署名を利用する場合には要件が追加される。

・クローズドシステム

自らの管理下にあり、セキュリティが確保されているシステムである。システムへのアクセスが適切に管理された社内システムなどが相当する。

・オープンシステム

自らの監理下になく、セキュリティが確保されていないシステムである。たとえば、インターネットはオープンシステムである。

- ✓ 電子記録の信頼性確保には、暗号化が必要である
- ✓ 本人性の保証には、デジタル署名が必要である

コンピューターバリデーション

- 何故コンピューターにバリデーションが必要か
- CSV (Computerized System Validation) とは
 - 文書システムと電子承認/電子記録システム
 - GMP調査での指摘事項例
 - 分析機器のデータ・インテグリティ

コンピューターのバリデーション

何故コンピューターにバリデーションが必要か

入力⇒ブラックボックス⇒結果

心理学にABC理論

Aある出来事⇒B人の受け取り方⇒C感情/行動

Bの人によって受け取り方が異なると

Cの感情/結果が異なる。

コンピューターのブラックボックスも同じ。

コンピュータ化システムバリデーション

各種業務に使用するコンピュータ化システムにおいて、期待される結果を与えることを検証し、文書化すること

目的

– コンピュータ化システムを利用するに当たり、事前に期待された通りに動作することを検証することで、コンピュータ化システムによる出力結果の信頼性を確保する計算式が間違っていた。桁数が違っていた。バグがないことも確認

コンピューター化システム適正管理 ガイドライン(CSV)

平成22年10月21日 厚生労働省より新ガイドライン
(薬食監麻発 1021 第 11 号)

重要な点

1. 品質保証部門による管理
各社が各組織の役割/責任と権限を定める
2. 電磁的記録・電子署名は含まれていない
ERES指針に従う(Part11より)
3. 本ガイドライン施行日以前の対応

コンピューター化システム適正管理 ガイドライン(CSV)

3. 本ガイドライン施行日以前の対応

新適正管理ガイドラインの適用日(2012年4月1日)以前に開発、運用されたシステムで、旧ガイドラインやその他の方法で適切に開発、検証及び運用が行われていないシステムについては、当該システムの適格性を確認する必要がある。

コンピュータ化システム適正管理 ガイドライン(CSV)

コンピュータ化システムのライフサイクル

- コンピュータ化システムの開発から、検証、運用管理及び廃棄までの流れを総合して「コンピュータ化システムのライフサイクル」と呼ぶ。
- 新適正管理ガイドラインのカテゴリ分類
- GAMP5と同じ考え方。ソフトウェアをカテゴリ分類化し、簡単なソフトウェアは簡単に、複雑なソフトウェアは複雑に検証する仕組みを提唱。

新適正管理ガイドラインのカテゴリ分類

カテゴリ <https://www.pref.kyoto.jp/yakumu/documents/1323781230269.pdf>

1. 基盤ソフト; OS
2. 設定なし(削除)
3. 構成設定していないソフトウェア;
既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定しないもの/市販のパッケージソフトウェア
4. 構成設定したソフトウェア; LIMS
ユーザーの業務プロセスに合わせて構成設定プログラムを変更した場合はカテゴリ5とする。
5. カスタムソフトウェア;
業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア

表1 適正管理ガイドラインのバリデーションアプローチ例

項目		ソフトウェアカテゴリ		
		3	4	5
計画書/報告書		◎3	◎	◎
仕様書 作成	URS	◎3	◎	◎
	FS	△	○	◎4
	DS	-	○	◎4
受入 試験	FAT	-	○	◎
	SAT	-	○	◎
検証 作業	DQ	-	△	◎4
	IQ	◎2	◎	◎
	OQ	△	○	◎
	PQ	◎3	◎	◎

◎： 必須

○： リスクベース（基本：必要）

△： リスクベース（基本：省略可）

-： 省略可

◎2： インストールの確認
バージョン・製造番号等の記録

◎3： ・設備に合わせて仕様を設定することでよい
・設備に合わせて機能を検証することでよい
・単純なシステムは校正で代用してよい

◎4： 単純な機能で、URSのみでシステム設計が可能な場合、作成（実施）しなくてよい

カテゴリ分類と対応例

開発計画書

要求仕様/機能仕様/設計仕様

供給者監査

バリデーション計画書/報告書

設計時適格性評価(DQ)

備え付け時適格性評価(IQ)

運転時適格性(OQ)

性能適格性評価(PQ)

標準作業手順書/文書管理

図1 ライフサイクルモデル(適正管理ガイドライン)

コンピュータ化システムのライフサイクルモデル

別紙1

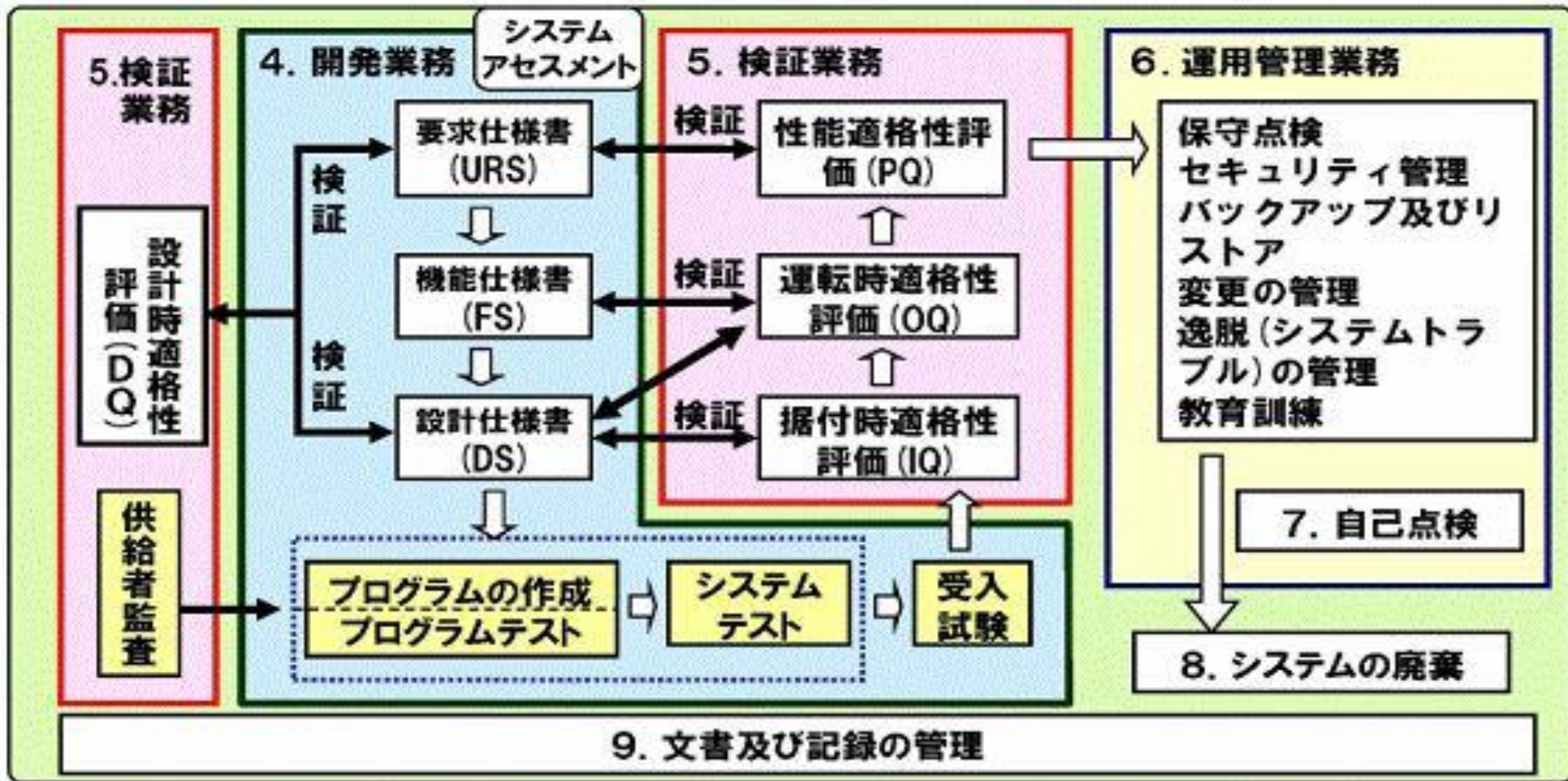
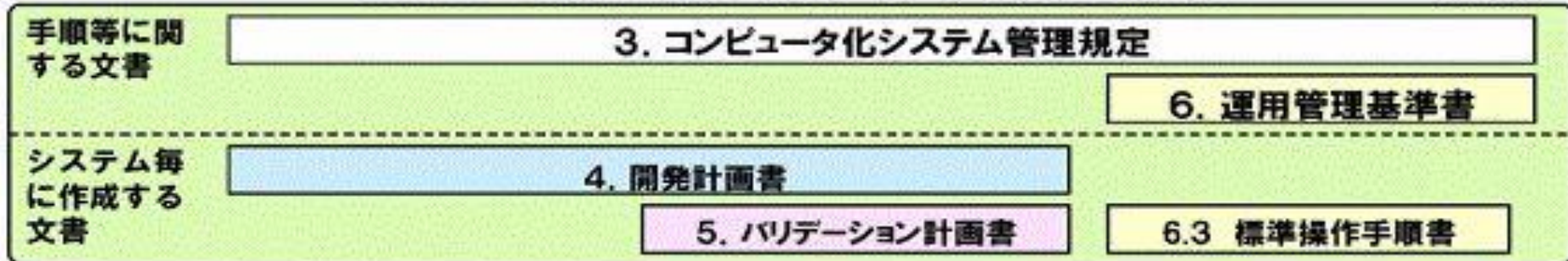
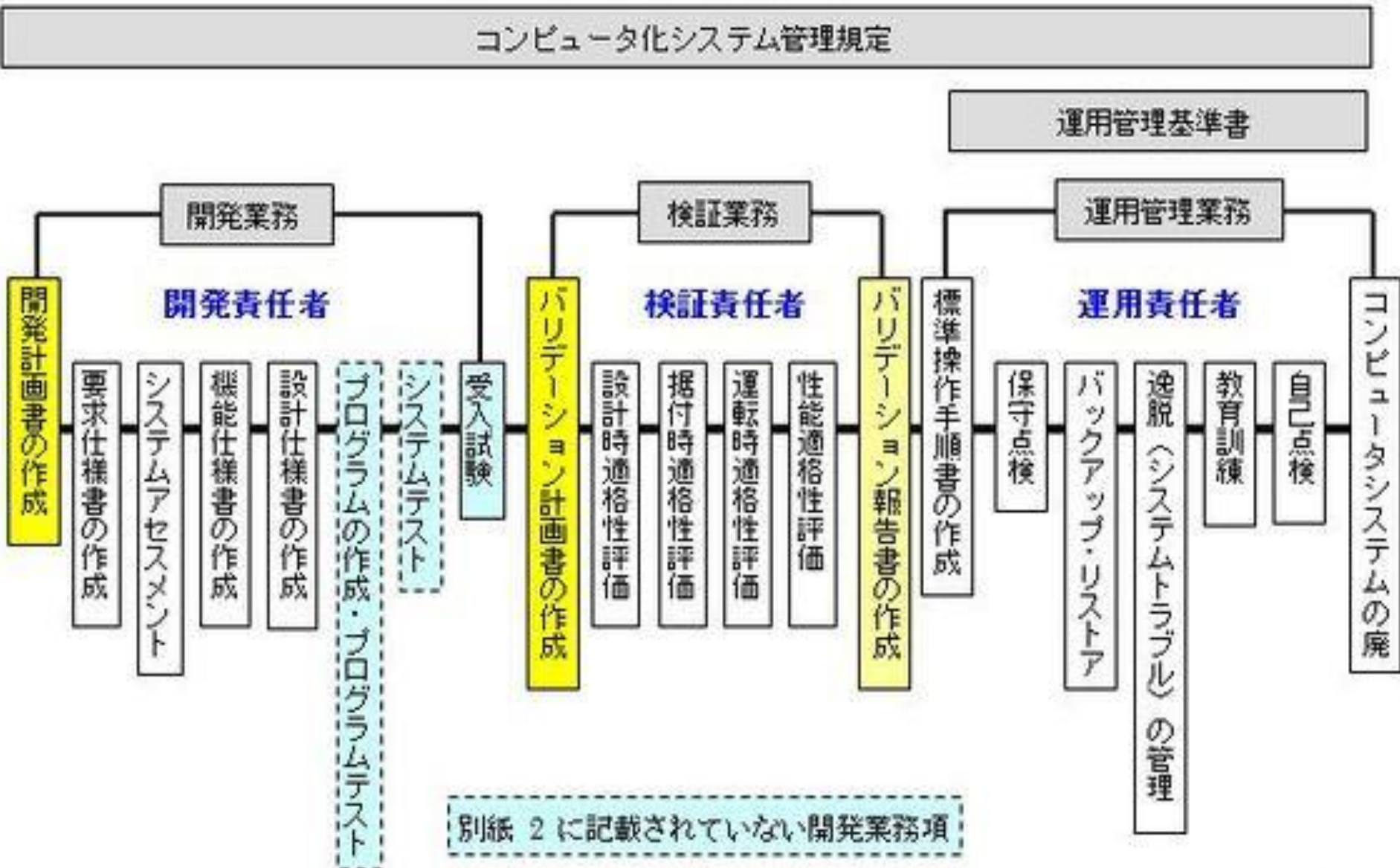


図2 業務の流れ(適正管理ガイドライン)



新適正管理ガイドラインの適用範囲

GMP省令及びGQP省令が適用される業務に使用するコンピュータ化システムに対して適用される。

1. 医薬品、医薬部外品の市場への出荷の判定の決定に係るシステム、及び市場への出荷に係る記録を作成、保管管理するためのシステム
2. 製造指図書、製造に関する記録等を作成及び保存管理するためのシステム
3. 製造工程を制御又は管理するためのシステム及びその管理データを保存管理するためのシステム

新適正管理ガイドラインの適用範囲

4. 原材料及び製品（製造の中間工程で造られるものを含む。以下同じ。）の保管、出納等の生産を管理するためのシステム
5. 品質試験のための機器、及びそれらを制御・管理するシステム、品質試験結果並びに管理データを保存管理するためのシステム

新適正管理ガイドラインの適用範囲

6. 空調、製造用水製造設備など、製品の品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造支援設備・施設を制御又は管理するためのシステム、及びその管理データを保存管理するためのシステム
7. 文書(手順書類、品質標準書、製品標準書等)を作成、承認、保存管理するためのシステム

コンピューター化システム管理規定

- 規定の適用範囲
- システム台帳の作成と更新手順
 - ※ システム台帳はシステムを一元管理するためのもの
- カテゴリ分類と実施プロセスの定義
- サプライヤアセスメントの手順
- 開発、検証及び運用の実施体制
- 作成対象文書と承認手続き 等

「GMP省令の取扱通知」2)が2013年8月に発出された。この取扱通知においてバリデーション基準と電磁的記録について改正がなされた。

1. 改正バリデーション基準と電磁的記録

「GMP省令の取扱通知」において改正されたバリデーション基準と電磁的記録の概要を説明する。

(1) 改正バリデーション基準

バリデーションを実施する際の基本的な要件が以下のように規定された。

1) バリデーション目的による分類

- ・適格性評価
(設備、装置、システムに対するDQ、IQ、OQ、PQ)
- ・プロセスバリデーション
- ・洗浄バリデーション

2)バリデーション理由による分類

初回バリデーション以降に実施するバリデーションの理由が下記項目に整理された。 回顧的バリデーションは削除された。

・再バリデーション

実施の必要性、実施時期、実施項目については、製造頻度、製品品質の照査の結果を考慮して決定する。

・変更時のバリデーション

ソフトウェアは劣化しないので、ソフトウェアを変更しない限りソフトウェアに対する再バリデーションは不要であると考えます。ただし、セキュリティパッチを当てた場合にはその影響を考慮する必要があります。削除された回顧的バリデーションについては、GMP事例集2013年版 3) GMP13-76、77に補足説明が記載されている。

(2) 電磁的記録

GMP省令に規定する文書および記録を電子的に作成・保管する場合の要件が記載されている。基本的な要件はERES指針と同じであるが、要件への対応方法が記載されている。電子記録を変更・削除した場合にその理由を記録することが、本改正において追加された。これは、PIC/S Annex 11の第9節「監査証跡」との整合をとるための改正であると考えられる。

2.ガイドラインの活用方法

適正管理ガイドラインは、コンピュータ化システムのバリデーション方法を具体的に判りやすく説明しており、大変すぐれたガイドラインであるといえる。一方、このガイドラインの「1.1目的」に以下の記載がある

このガイドラインに示した管理方法は標準的な例を示したものであり、これに代わる方法で、それが同等又はそれ以上の目的を達成できるものである場合には、その方法を用いても差し支えない。

適正管理ガイドラインが大変判りやすいので、多くの方々はこのガイドラインどおり実施されていると思われる。しかし、対象とするコンピュータ化システムには様々な形態や状況があり、適正管理ガイドラインの例が最適ではない場合があり得る。そのような場合には、GAMP 4 4)、GAMP 5 5)、Annex 11 6)などを参考に、最適なバリデーション方法を採用するのがよい。以下、そのような場面で参考となる考え方を紹介する。また、適正管理ガイドラインに対する下記の補足資料は大変有益である。

・パブリックコメント回答7)

◇ ガイドライン案文に対し提出された394件の意見・質問に対する当局の回答

◇ 当局の考え方や背景を理解することができる

・質疑応答集(Q&A)8)

◇ パブリックコメント回答などを集大成したQ&A集(事務連絡)

3.バリデーションアプローチ

図1は適正管理ガイドラインに、「別紙1」として記載されたコンピュータ化システムのライフサイクルモデルである。図2は2010年12月に開催されたガイドライン説明会における厚労省資料からの転記であり、図2の方がバリデーションの流れをつかみやすい。図2には、供給者が必要に応じて行う「プログラムテスト」や「システムテスト」が追記されている。

(1) 供給者テストを検証テストへ引用

供給者テストであるシステムテストあるいは受入試験(FAT、SAT)の結果をOQに引用できると、OQの工数(費用)を削減できる。適正管理ガイドライン条文5.6、質疑応答集(Q&A)、パブリックコメント回答には「引用可能な場合がある」と記載されている。引用可能とする条件を整理すると以下の様になる。

- ・テスト手順が、検証責任者により事前承認されていること
- ・テストの実施方法と記録方法がGMPに適合していること
- ・テスト結果が、検証責任者により承認されていること

(2) 開発計画書とバリデーション計画書の統合

図2に示したように適正管理ガイドラインにおいては、開発業務の計画を開発計画書に記載し、検証業務の計画をバリデーション計画書に記載するよう規定されている。第8回連載において、CSVの基本形およびGAMP 5のバリデーションアプローチを紹介した。ここでは、開発計画書とバリデーション計画書にわけるのでなく、バリデーション計画書が開発業務と検証業務の両方を対象とするようになっている。この点に関し多くのパブリックコメントが出され、当局は以下の様に回答した。

- ・開発計画書の内容とバリデーション計画書の内容を包含しているのであれば、1つの計画書としてよい
- ・科学的妥当性が証明できるのであれば、本ガイドライン以外の方法も容認している

筆者はバリデーション計画書において開発業務と検証業務の両方を規定するのが良いと考えている。その理由を以下に説明する。

1) 検証業務に分類されたDQにおいてURS/FS/DSの設計机上検証を行い仕様の修正を適宜行う。従って、DQの内容は開発業務としても規定しておく必要がある。

2) 供給者テストであるシステムテストあるいは受入試験の結果をOQに引用しようとする場合、供給者テストとOQの内容調整、OQへの引用条件/手順の確認などを開発業務が始まる前に取り決めて規定しておく必要がある。この規定は供給者との契約に影響することもある。

3) PIC/S Annex 11に「ユーザー要求はライフサイクルをとおしてトレーサブルであること」という要件がある。この要件の実現方法として以下の様なものがあるが、開発業務と検証業務の両方に関係する。

- ・URSを版管理し、各要件にはユニークな番号を付番する
- ・トレーサビリティマトリクスに、机上検証(DQ)、IQ、OQ、PQの結果を記入する

これらから判るように、開発業務と検証業務を分断することなく有機的に結合して計画した方が、合理的かつコストイフェクティブなバリデーションを策定できる。

(3) 開発責任者と検証責任者

開発責任者と検証責任者に関し、質疑応答集(Q&A)、パブリックコメント回答に以下の記載があるので参考にされたい。

- ・自らシステムを開発する場合は、開発責任者と検証責任者を兼務することはできない
- ・供給者がシステムを開発する場合は、開発責任者と検証責任者を兼務してよい
- ・役割が明確になるのであれば、開発責任者あるいは検証責任者以外の名称としてよい

(4) カテゴリ3のDQ

表1は適正管理ガイドラインに記載されたバリデーションアプローチの例である。表1には、カテゴリ3のDQは「省略可」と例示されている。一方Annex 11の3.3節に以下の記載がある。

市販標準製品に添付される文書をユーザーがレビューし、URSを満たしていることを確認すること

Annex11は、カテゴリ3であってもURSを取扱説明書などにより机上検証、すなわちDQするよう求めていると筆者は解釈している。このように机上検証することにより、テストにより検証しなければならないURS項目は、取扱説明書などにより机上検証できなかったURS項目に限定できる。このような机上検証を行わない場合、すべてのURS項目をテストにより検証しなければならない。このような机上検証(DQ)は、トレーサビリティマトリクスにより容易に行うことができる。カテゴリ3であっても、このようにDQすることをお薦めする。

FDAのWarning LetterはFDAの下記サイトにて全数公開されており、閲覧・検索を行うことができる。

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/>

有償ではあるが下記サイトにてEIRや483をダウンロードできる

<http://www.foiservices.com>

ちなみに、我が国の施設に対し2000年～2014年の間に発せられた483のうち、40件ほどがこのサイトに登録されている。

GMP調査での指摘事項例

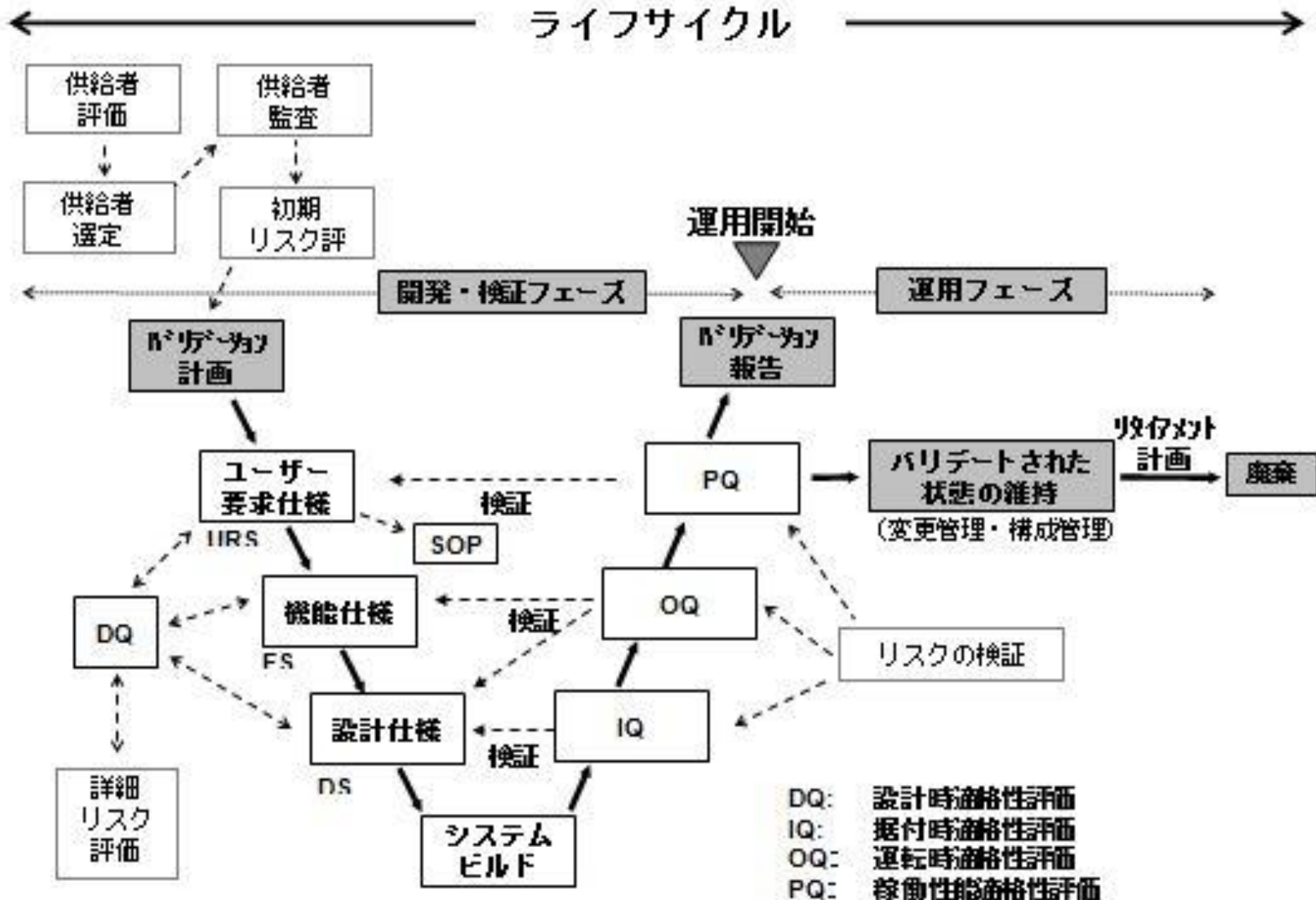
- コンピューターにパスワードで入っている時に、席を立った時にコンピューターが、他の人に作業されないようにする
- 最終製品の倉庫について、同じ倉庫に健康食品と薬品が混在しているが、そのコンピューターバリデーションで製品が混同されないように確認されていない。

FDAおよびPIC/SのGMPにおけるバリデーションの「規則」も同様レベルの規定となっている。従って、FDAのウォーニングレターおよびEMA(欧州医薬品庁)のGMP不適合報告¹⁾を見る限り、

CSVの実施方法に関して「規則不適合」と指摘したものはない。

CSVに関する査察指摘は「バリデートしていない」もしくは「バリデートするよう規定していない」のどちらかである。

図1 CSVの基本形



(1) ライフサイクル

コンピュータ化システムのライフサイクルとは、供給者評価からシステム廃棄までの全工程である。

(2) 開発・検証フェーズ

供給者選定のための供給者評価から、バリデーション報告が承認され運用開始になるまでの期間を開発・検証フェーズと呼ぶ。

(3) 運用フェーズ

バリデーションが完了し運用開始となってからシステム廃棄までの期間を運用フェーズと呼ぶ。運用フェーズにおいては、変更管理および構成管理などによりバリデートされた状態を維持する。

(4) バリデーション計画 (VP: Validation Plan)

対象とするコンピュータ化システムのバリデーション方法(CSV方法)を規定する。

(5) バリデーション報告 (VR: Validation Report)

バリデーション計画に従い実施したCSVの結果を報告する。

(6) 供給者評価と供給者選定

対象とするコンピュータ化システムの供給者を選定するにあたり、複数の供給者を比較評価する。

(7) 供給者監査 (Supplier Audit)

決定した供給者に対し監査を行い、CSVに関するリスクを把握する。

(8) 初期リスク評価 (Initial Risk Assessment)

初期リスク評価により、バリデーションアプローチやバリデーションの深さを決定する。初期リスク評価結果と決定したバリデーションアプローチはバリデーション計画に記載する。

(9) ユーザー要求仕様 (URS: User Requirement Specification)

コンピュータ化システムに対する要求事項を記載する。実現方法(How)ではなく、実現したいこと(What)を記載する。手順による対応となる要求事項も記載する。

(10)機能仕様 (FS: Functional specification)

URSを実現するために必要なコンピュータ化システムの機能仕様(How)を記載する。コンピュータ化システムの機能で実現できないURS事項は手順対応となる。手順による対応は標準操作手順書(SOP: Standard Operating Procedure)に規定する。

(11)設計仕様 (DS: Design Specification)

機能仕様を実現するための詳細設計仕様を記載する。

(12)詳細リスク評価

対象とするコンピュータ化システムが、開発および運用フェーズを通して持つリスクを洗い出し評価する。対応が必要なリスクに対してはリスク低減策を講じる。

(13)DQ (Design Qualification 設計時適格性評価)

対象とするコンピュータ化システムがURSを満たすように設計されているか机上で検証する。すなわち、URSの全ての項目がFS、SOP、DSに展開されていることを検証する。また、詳細リスク評価で明らかになった必要なリスク低減策が、URS、FS、SOP、DSに反映されていることをDQで確認するとよい。

(14)システムビルド

設計仕様に従いシステムを構築する。

(15)IQ (Installation Qualification 据付時適格性評価)

ハードウェア、ソフトウェアおよび文書類が仕様どおり納入され、正しく設定され据え付けられているかを検証する。

(16)OQ (Operational Qualification 運転時適格性評価)

FSに記載された機能が満たされていることを検証する。OQを機能検証と考えるとよい。

(17)PQ (Performance Qualification 稼働性能適格性評価)

URSを満たしており、意図したとおり業務を遂行できることを実使用環境で検証する。業務遂行の検証と捉えるとよい。

(18)リスクの検証

- ・詳細リスク評価において策定されたリスク低減策が実施されたことを確認する
- ・懸念されるリスクの有無を注力検証する

(19)リタイアメント計画

システム廃棄(システム退役)に際し、電子記録の処理、システム関連文書の処理方法などを取り決める。

(20)廃棄

リタイアメント計画に規定された処理を行い、システムを廃棄する。

FDAの警告状

1) OOS

2) データインテグリティ

DIについて、当局が注力してきた背景

インド、中国でデータの偽造があった。

インド & 中国で米国のAPIの80%を供給

⇒

- ・偽造のできない仕組みを要望
- ・偽造のできない仕組みの確認
- ・偽造のできる製造所には指摘

⇒

インド、中国にFDAの事務所を置き、無通告査察ができるようにしている。(ヘパリン等の問題から)

DIを適格に行うに当たって、注意すべき点

- 疑われないこと
 - ⇒ 疑われると査察官が数人×数か月実査
- 悪いことをしようと思ってもできない仕組みになっていること
 - ⇒ 第三者がチェックできる仕組みを導入する
- FDAの指摘事項をチェックリストとして対応する
(過去問対策)

最近の当局の査察動向

4年前に日本の3社にWarning letter

3年前に日本の2社にWarning letter

2年前も日本の1社にWarning letter

483Formを貰っていたが、その返答が不十分
⇒Warning letterに

2019年のFDAの査察の傾向とその分析

https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=18238

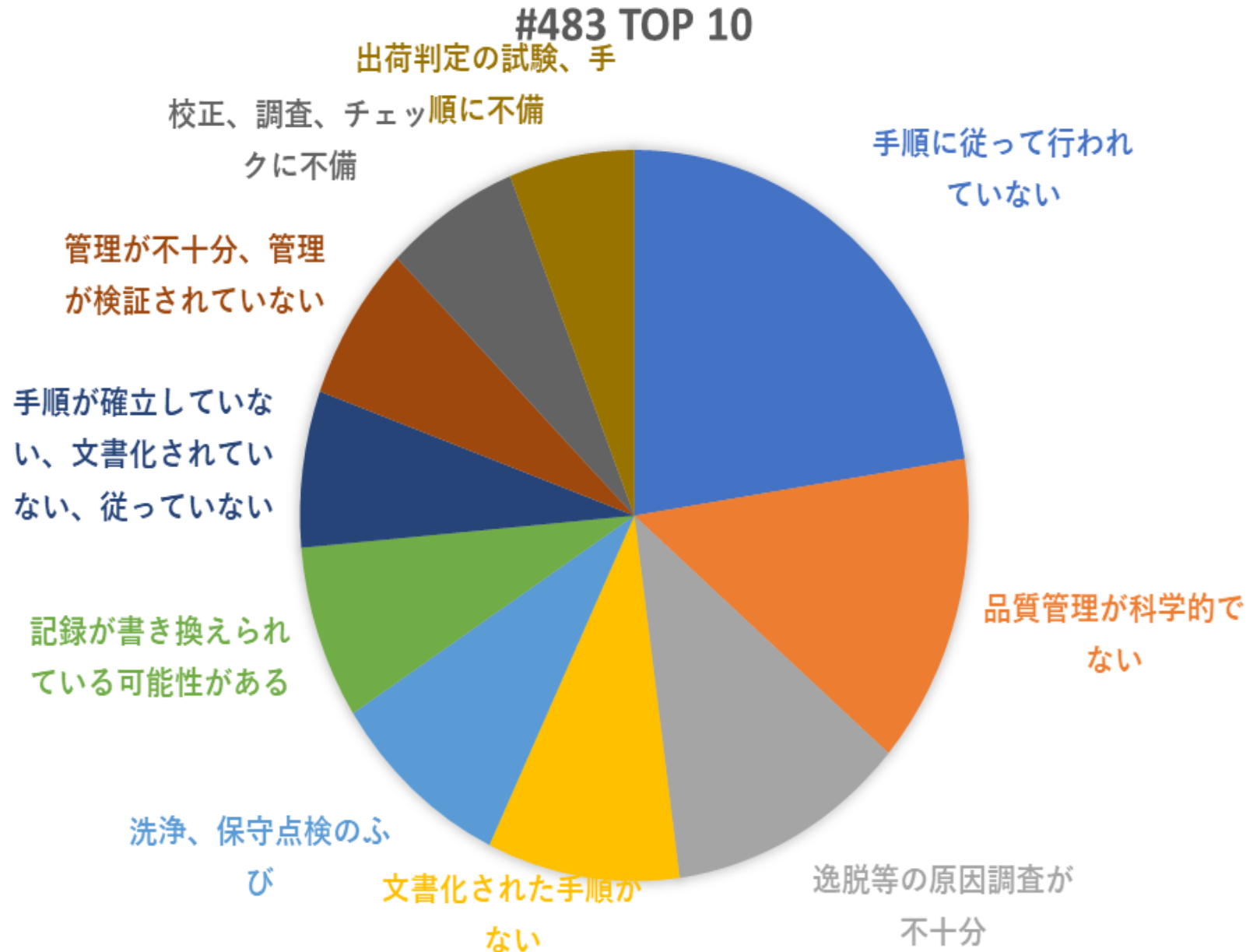


表1 2019年のWarning letter(WL)に記載項目

20件; データの完全性が保証されていない; 品質試験の結果が、変更、削除が承認なしに行われている。試験記録が、別名のfileに保存されている<データ改ざんの疑いあり>

20件; 製造された医薬品が確認、力価、含量、不純物組成を保証するよう設計された製造・管理のための手順書が備えていなかった。

例えば、製造バリデーションを行っていなかった。製造の安定性・均一性を確認する・管理するシステムがない。

19件; 装置や器具類は、公定書やその他の設定要件を逸脱して、製品の安全性や特性、力価、品質、純度を劣化させるような故障や汚染を防止するため、適切な間隔で清浄化し、保守点検し、医薬品の性質によっては殺菌／滅菌することを怠った。

18件; 構成物、容器、ラベル、中間体、最終製品の適合・不適合を判定する適切な品質管理が確立していなかった。

表1 2019年のWarning letter(WL)に記載項目

15件; 製造記録が適切に照査されていない記録されていない、逸脱が、調査・記録がされていない、製造記録に未記入、事前記入がなされている。

12件; 品質異常; 逸脱・OOSを適切に管理していない。特にOOSの調査、逸脱の調査は適切でない。根本原因が十分に調査されていない。8件; 医薬品の安定性を調べる文書化された試験プログラムを遵守していなかった。

5件; 代理店、仲介業者は、原薬・中間体の製造業者から受けた全ての品質又は規制上の情報を顧客に伝達することを怠った。

5件; 無菌バリデーションを含む、無菌製造工程での交叉汚染防止が適切に行われていない・文書化が行われていない。

5件; 製造された医薬品の各バッチの製造および品質管理に関する情報を含む、バッチ製造および品質管理記録を準備していなかった。

多く見られる項目は、従来の傾向との大差はなく、

1、**dataの完全性**、

2、手順書、規格・文書の未整備、

3、交叉汚染の可能性がある

4、科学的な根拠に基づかず規格等が設定、

5、**記録の信ぴょう性**、

6、**逸脱・OOSの調査不足、管理が不適切**

7、安定性試験が不適切に行われている、行われていない

8、ブローカー、代理店が、試験成績書の内容を正しく伝えていない、無菌操作の監視ができていない、無菌操作が、検証・文書化されていない、製造、品質管理の記録の不備の順であった。

どの項目も医薬品の品質・安全性に影響があるcompliance事項である、またこれらの項目の違反が普遍的に、WLの内容となっている。

そもそも、WLは、FDAが製造所を査察したの終了時に、観察された違反事項を#483として指摘、改善を製造所にもとめたが、その回答；是正・予防措置の計画が、FDAに受け入れられない；

1) 是正になっていない、特に多く見られるのが言い訳的な回答、その多くは科学的根拠がない、

2) #483で指摘された事象・違反に対して拡大しての影響調査を行っていない・狭い範囲を対象に改善計画、

3) CAPAが、表面的で、リスクを軽減するとは思われない、等FDAが、CAPAが不十分と判断され、その製造所の製造する医薬品に品質・安全性上のリスクが許容量残存していると判断された場合に、WLは発出される。このため、WLが発出されることは、頻繁にはおきないことにはなっている。。

FDAが重要とする残存リスクで、特に重要視しているのがdataの完全性、もしくはdataの改竄である。

近年、医薬品の品質を保証するために必要な品質試験、製造の記録等のdataの完全性がFDAの査察重要項目としていられている。

またFDAは、Q&Aを含め指針を発売して、品質保書におけるdataの完全性、コンピュータシステムのセキュリティーを製造所に求めているにもかかわらず、20の製造所に対してFDAは、WLを発売して改善指示を出している。個々のWLを受領した製造所には事情に差異はあるが共通して言えることは、無形財産であるdataを軽んじている傾向にあることである。

生dataを物理的に廃棄したり、修正・削除がコンピュータ上容易にできるため、軽々しい気持ち、態度でdataの改竄、廃棄が行われていることが見て取れるが、それ以上に、FDAは、深刻な問題；品質が規格を満足させているかの担保するものがないといった、FDAの苦悩・苦々しさがWLの記述から読み取れる。

Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answer
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM495891.pdf>

表2 2019年のWarning letter(WL)に記載(警告項目)

35件;コンサルタントの起用の推奨、CGMP Consultant Recommended

貴社で特定した違反の性質からは、21 CFR 211.34に規定されている資格を持つコンサルタントを雇い、貴社が米国市場向けの医薬品の製造を再開に向けてCGMP要件を満たすよう支援することを強くお勧めします。また、資格のあるコンサルタントがCGMPコンプライアンスのために業務全体の包括的な監査を行い、コンサルタントがFDAのコンプライアンス状況の改善を評価する前に、CAPAの完了と有効性を評価することをお勧めします。

13件;誤ったブランドのホメオパシー薬、Misbranded Homeopathic Drugs

9件;dataの完全性Data Integrity

品質システムは、製造する医薬品の安全性、有効性、品質をサポートする**データの正確性と完全性を適切に保証していません**。CGMP準拠のデータ完全性手順の確立および遵守に関するガイダンスについては、FDAのガイダンス文書「データの整合性と薬物CGMPのコンプライアンス」を参照

表2 2019年のWarning letter(WL)に記載(警告項目)

7件; 繰り返し、観察事項の発出 Repeat Observations at Facility

これらの観察事項の繰り返されることは、あなたの施設の医薬品製造に対する監督と管理が不十分であることを示しています。FDAは201X年X9月の査察で、あなたの他の製造所で同様のCGMP違反を指摘した。複数のサイトでこれらの違反が繰り返されたことは、経営陣による監視および医薬品製造の管理が不十分であることを示しています。

7件; 受託医薬製造者としての責任 Responsibilities as a Contractor

医薬品はCGMPに準拠して製造する必要があります。FDAは、多くの製薬会社が製造施設、品質試験室、包装・表示業者などのCMOを起用していることを認識しています。FDAは、CMOを製造業者の延長とみなしています。登録の保有者との契約に定義されているか否かに関係なく、CMOが製造する医薬品の品質について責任を負います。

表2 2019年のWarning letter(WL)に記載(警告項目)

5件;品質部門の責務、役割Quality Unit Authority

このWLでの重要な観察事項は、あなたの品質部門がその権限や責任を完全に行使していないことを示しています。貴社は、品質部門に適切な権限と十分なリソースを提供し、その責任を果たし、一貫して医薬品の品質を確保する必要があります。

5件;品質システムが不十分 Quality Systems

- ・貴社の品質システムは不十分です。CGMP準拠の品質システムの確立とフォローに関するガイダンスについては、FDAを参照のこと。
- ・貴社の品質システムは不十分です。CGMP規制21 CFRの要件を満たすための品質システムとリスク管理アプローチの実行に関して、FDAのガイダンス文書「医薬品CGMP規制への品質システムアプローチ」を参照ください。

最も多い警告事項は、

- 1、品質システムが未熟と判断され専門家の起用、
 - 2、偽、オメパシーの製造、
 3. dataの完全性の不備、
 - 4、同じ製造所もしくはグループの医薬品製造所で観察事項が繰り返される(CAPAの有効性の問題)、
 - 5、受託者の責務もしくは委託者の責務の不履行であった。
- これは、FDAが、WLに細目での不適合を警告するとは別に、システムでの欠陥を警告していることと判断される。さらに、細目での不適合の警告を意味するWLでは、広範囲での見直し、改善が望めなく、システムとしての欠陥を警告によって広範囲の見直しを要求することを目的していると思われる。

この定型文を添えて#483は、FDA査察官によって手交される。しかし、WLを発出される製造所の多くは、#483に記述された項目のみにCAPAを提出する傾向があり、拡大して調査、照査を行わず、結果的にシステム全体の改善を行わないことにつながる。この狭いCAPAの回答に、FDAは限定された改善計画とそれによるCAPAが不十分と判断し、製造所に品質・安全性上にriskが残るとの判断のもとに、WLを発出することになる。このシステムへの警告は、個々もしくはCFR211の細目への違反は認められたが、単一のCFR211項目に違反はあるが、その違反が他項目にわたる、影響が関連付けられる場合は、よりも広義の違反ととらえ、広範囲の改善、CAPAの要求となる。

“dataの完全性”、“コンピュータのセキュリティー”の欠陥は、電子dataにもならずマニュアルdataを含めた包括的なdataの見直しを要求することになるが、“CFR 211.165(a) and (b)) コンピュータの不正アクセスの防ぐ手段が講じてない”とのWLでは、WLを受け取った製造所は、コンピュータの不正アクセスに対してのみ集中し得CAPAを立案しがちであるからである。

FDAは、査察時に品質試験室のコンピュータ管理を実際に観察して、共通のPWを使用している操作を見て、 #483; “CFR 211.165(a) and (b))”を発出はしている。が、コンピュータ管理に関連して、dataの管理も問題がるのではないかと懸念を示しているのが背景にある。

FDAの製造所が提出するCAPAの期待値は、単に#483; “CFR 211.165(a) and (b))”への直接的な改善を期待しているのではなく、dataの完全性を保証できるようにCAPAを行うことを期待している。この警告では、FDAは非常に親切な対応を行っている。Dataの完全性での警告では、短い文章で述べるのではなく、詳細に10項目に渡り行うことを指示している。この中には、従業員への聞き取り、過去の試験室記録の見直しなど具体的な作業が含まれ、非常に実利的というよりdataの完全性を満たすための指針ととれる。

データインテグリティからの注意事項とFDAの指摘事項

<http://www.it-asso.com/gxp/fda-inspection.html>

FDAが施設の査察を行った結果は「EIR」(Establishment Inspection Report: 施設査察報告書)で報告されます。そして指摘事項は「Form 483」(観察指摘)に記載され、企業側に提出されます。

「Form 483」を受け取った企業は、指摘事項に対する回答をFDAへ提出します。

「Form 483」に対する企業側の対応が不十分である場合、FDAは Warning Letter (警告書) を企業へ送付します。

Warning Letterは全数公開されており、FDAのWEBサイトで閲覧・検索を行うことができます。

「EIR」および「Form 483」は要求により開示されますが、開示要求の多い「Form 483」はFDAのWEBサイトに掲載されています。

エーザイと取引のある製造所に警告書

● 富田製薬（添加剤の製造所）

- 30日以内に回答
- それまでリストに上がっている製品を承認しない
- 再査察（改善が終了後）

⇒ すぐに、現地に行き、状況の確認を実施

● 山東新華（中国の原薬製造所） 欧州当局

- 原薬の建屋からの排気にフィルターを設置していない。
そのため、離れた建屋ではその空気を取り入れていることからクロスコンタミが懸念される。
データの評価も行っていない。

⇒ 改善されるまで欧州への輸入禁止

データインテグリティからの注意事項と FDAの指摘事項

■part11とScope and Application

FDAは1997年8月に21 CFR Part 11 “Electronic Records; Electronic Signatures” を発出し、電子記録および電子署名に対する規則を定めました。その後、Part 11対応に関する混乱が当局および企業側に見られたため、FDAは2003年9月に”Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures ? Scope and Application”を発出しました。このガイダンス「Scope and Application」のポイントは以下の通りです。

Part 11適用範囲を限定

Part 11の1部の要件を執行裁量

電子記録/電子署名に関する指摘は、Part 11ではなく、GLP、GCP、GMPなどのGxP規則、もしくは連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)などの法律に基づき行う

データインテグリティからの注意事項と FDAの指摘事項

Warning Letter <http://www.it-asso.com/gxp/fda-inspection.html>

■ Scope and Application以降のFDAの指摘

ガイダンス「Scope and Application」が発出された2003年9月以降に発行された Warning Letterにおいて、以下のような観点でコンピュータに係わる警告が60件以上行われています。

- ・アクセス管理(セキュリティ)
- ・監査証跡
- ・バックアップ
- ・電子記録の完全性
- ・バリデーション

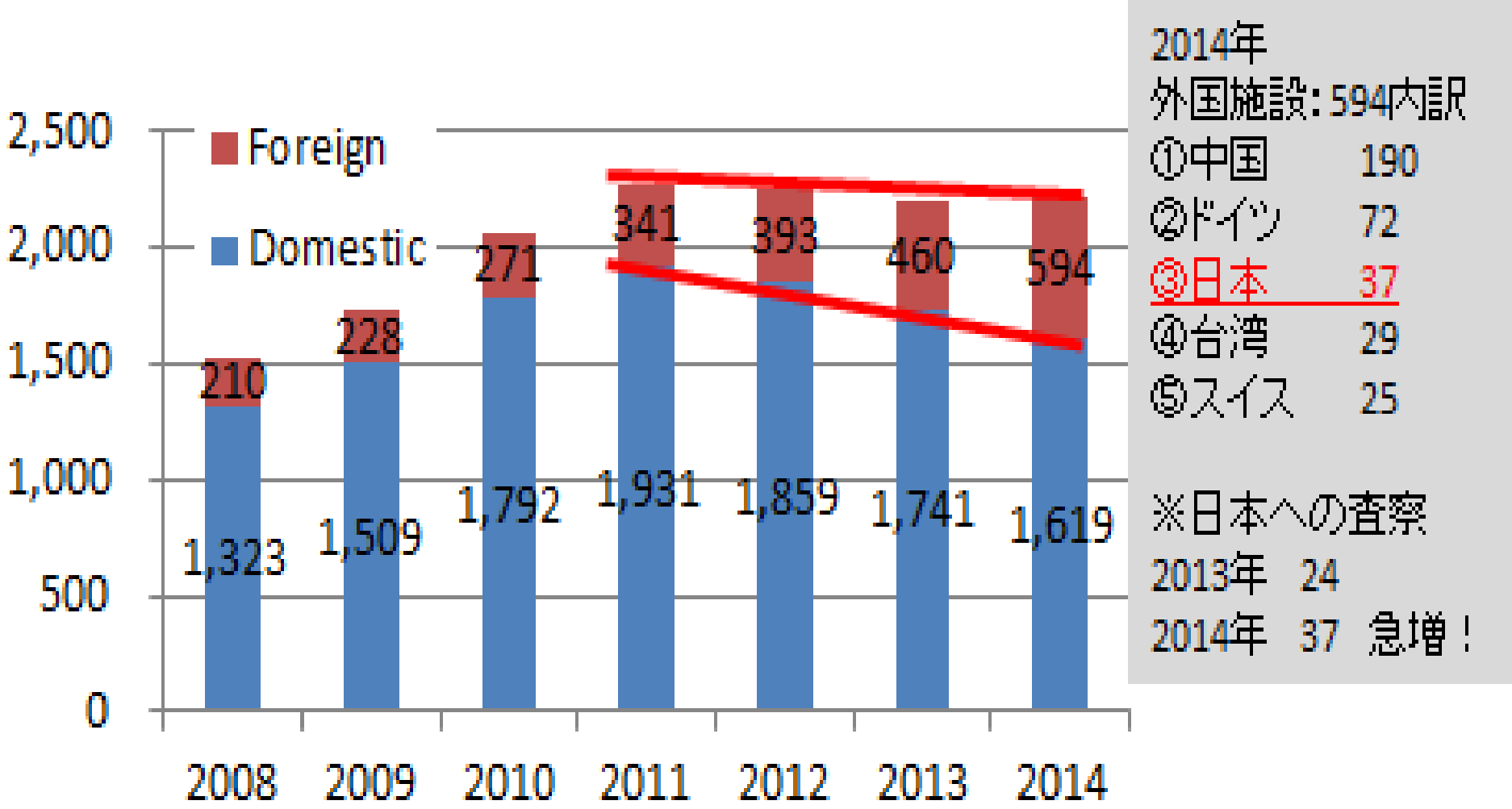
MS-Excelなどの表計算ソフトのバリデーションに関する指摘が6件あります。

これらの指摘はFDA固有のものではなく、我が国のERES指针对応にも通じる所があります。同様の問題がないか自己点検されることをお奨めします。

米国外の施設への査察の増加

(出典:2014 Annual FDA Medical Device Quality System Data より)

<http://www.medtecjapan.com/ja/news/2016/02/22/1426>



Warning Letter はどういうタイミングで出されるのでしょうか
<http://www.qualysinnova.com/inspection/qa/000016.html>

査察中に指摘があると、レポートに指摘が記載されます。指摘があったからと言ってすぐに Warning Letter (警告書) が出されるわけではありません。(重大は法律、規制違反は別です) 査察報告書に対する是正計画をまず報告します。(すぐに是正ができなくても是正が完了する期日を宣言します) 査察官は通常であれば企業が宣言した期日後に再査察を実施し、もし、自己宣言通りには是正していなければ、Warning Letter が出される可能性が高まります。

最悪、出荷停止、海外企業については、通関ストップとなります。

是正計画書で宣言した内容については、真摯に対応するインテグリティが求められます。

Warning Letter (警告書) はFDAのウェブページに掲載され、国民に周知することで社会的な制裁を加えるというペナルティーを科すことになり、このことにより、社会的信用が失墜し、株価が下がり、収益が落ちることは米国ではざらなのです。

FDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/default.htm>

Letter Issue Date	Company Name	Issuing Office	Subject	Close Out Date
January 24, 2017	Nam & Nam, Inc. t/a Sam Sung Tofu ¹	Baltimore District Office	CGMP/Food/Prepared, Packed or Held Under Insanitary Conditions/Adulterated	Not Issued *
January 20, 2017	Fox Ridge Farm, Inc. DBA Wilsons Orchard ²	Kansas City District Office	Juice/HACCP/Adulterated	Not Issued *
January 19, 2017	Domestic Tobacco Co. ⁴	Center for Tobacco Products	Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act/Misbranding	Not Issued *
January 19, 2017	Porton Biopharma Limited ³	Center for Drug Evaluation and Research	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredient (API)/Adulterated	Not Issued *
January 18, 2017	CTX Lifesciences Private Ltd. ⁵	Center for Drug Evaluation and Research	CGMP/Active Pharmaceutical Ingredient (API)/Adulterated	Not Issued *

最近のFDAの動向分析およびシステム査察にみる 米国製薬企業の問題領域

国際薬制コンサルタント 富田貞良 日本PDA QAQC委員会

PDA Journal of GMP and Validation in Japan Vo1. 6, No. 2(2004)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/pda/6/2/6_2_62/_pdf

2. Warning Letters Warning Letters(警告状)が発給されると、企業の対応によっては、申請の一時差し止めや米国への輸出禁止などの措置につながりかねない。

従来はこのような警告状を地区オフィスが発行することもあったが、新しい方法では、すべての警告状をFDA本省が発行することになった。これにより、すべての警告状はFDA本省の意向を反映したものとなった。警告状を出された場合、企業は15就業日以内に返答しなければならない。また、返答が不適切であれば、事前通告なしに更なる措置を取られる可能性がある。Form483で指摘された時点で、きちんと回答し、必要なアクションを起こし、警告状が出されないようにベストを尽くすことが重要である。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

FDAは、5月2-6日にInterquim, S.A.(spain)を査察しましたが、その際、重大なGMP違反が観察され、改善計画が不十分と判断され11月22日2016年付けで、FDAはWarning Letterを発出しました。

WLの内容; 交叉汚染の可能性がある。

1、清掃手順が適切でない

- (ア) API・原材料が接触する多品目用作業台の洗浄がSOPに即して適切でない
- (イ) その作業台に、化合物の残存が認められた、が、表示は洗浄済みであった。
- (ウ) 洗浄後の許容残留基準が定めていない。

2、施設をAPIが接触する可能性があるばあい、その危険性を警告することを怠った

- (ア) 具体的には、表面に傷があったが、補修されているがそれが適切でない。
- (イ) 損傷があったが、補修したことで、リスクがなくなったかの検証がされていない。
- (ウ) 根本原因調査が適切に行われていない

3、安定dataが、有効期間を保証できていない

今回は、通常12か月ほどの期間を要してWLは、発出されるに対して、6か月の期間で発出されたのは、交叉汚染の可能性に着目したと考えられる。

また、現在、Interquim, S.AのFDAの新規申請は、停止されている。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

FDAは、January 21 to 29, 2016にTeva Pharmaceutical Works Pvt. Ltd..を査察しましたが、その際、重大なGMP違反が観察され、改善計画が不十分と判断され2016年10月13日付けで、FDAはTeva Pharmaceutical. Ltd.. に対してWarning Letterを発出しました

WLの内容: 要旨; 無菌製剤の完全性に欠陥がある。

- 1) 無菌試験、media fill(培地充填)試験で欠陥があった
- 2) 無菌試験で陽性が検出したが、十分な調査がされていない
- 3) 微生物の交叉汚染防止の手順が不十分
- 4) 無菌作業が、幼稚
- 5) 無菌環境のモニターが完全ではない
- 6) 無菌試験の規格等の確立が科学的でない
- 7) 微生物の観察に不備がある
- 8) QC labのコンピューターのACCESS管理が不適、
data integrityが担保されていない
- 9) 試験結果の文書管理が不適
- 10) FDAは、すでに輸入禁止措置を執っている。Alert 66-40 on May 27, 2016

最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

FDAは、June 15–18, 2015にZhejiang Medicine Co. Ltd.(浙江医药股份有限公司) Xinchang Pharmaceutical Factory 査察しましたが、その際、重大なGMP違反が観察され、改善計画が不十分と判断され2016年8月4日付けで、FDAはZhejiang Medicine Co. Ltd.に対してWarning Letterを発出しました。

観察事項:

査察時に発出された#483へのCAPA計画は、2015年7月にFDAに連絡されていたが、CAPAの実施性、効果が不十分であるとFDAは判断して、Warning letterが発出した。

その概要は、

品質試験室管理が不十分;分析作業・記録において、公式でない分析(GCによる残留溶媒)が行われ、その結果が、これもまたGMP外とされるR&Dのfolderにその記録が保管されていた。その試験結果には、未知の不純物peakが記録されていたが、調査されていなかった。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/>

日付: January 6, 2017

対象会社: Suzhou Pharmaceutical Technology Co., Ltd 中国

対象品: API 査察期間: 2016年6月6日～8日

CGMP違反: 3項目 再包装に関する指摘

1. オリジナルのAPIメーカーから受け取った品質または規制の情報を貴社の顧客に伝えなかった。

オリジナルのAPIメーカーの名前と住所を、顧客向けに発行したCOAの中に入れず、かつオリジナルのバッチ証明書も入れなかった。

複数のAPIに対して、オリジナルのAPIメーカーの分析結果をコピーして貼り付け、自社のレターヘッドで製造元の情報を置き換えてCoAを発行した。貴社は、オリジナルの製造元の名前と住所、試験をしたラボの名前、住所、電話番号などの重要な情報を省略した。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/>

2. 分析証明書を含む、品質関連の文書をレビューして承認する責任を有する品質部門を持っていない。

貴社には、品質部門がない。査察中に、品質部門の役割と責任を記述した文書を提出しなかった。貴社は、品質活動に関する手順書を持っていなかった。

営業担当者がCoAに「QC Director」というタイトルで署名をした。営業担当者は、試験することなく、「Tested By」にも署名をした。貴社の回答は、営業担当者がCoAに署名しないというものだった。貴社は、十分詳細な是正処置を提示せず、以前発行されたCoAの有効性にも取り組んでいないので、対応は不適切である。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://ncogmp.com/blog/fda%e3%81%aewarning-letter%ef%bc%88api%e5%86%8d%e5%8c%85%e8%a3%85%ef%bc%89wl%ef%bc%83320%e2%88%9217%e2%88%9214/>

3. 適切な条件ですべての原材料を保管するのに適した設備を持っていない。

査察中、施設の室温は暖かく湿っていて、窓を開けて温度を下げる必要があった。貴社は温湿度管理システムを持っていなかった。ここで、●の温度まで保管してもよいというAPIの保管条件は文書化されていない。

保管されたAPIには、●が含まれていた。USPモノグラフは、15°Cから30°Cの範囲内でエクスカージョンが許容される25°Cの保存条件を規定している。

APIの再包装、再表示および保管は、API損なわないために、適切なCGMP管理下で実施されなければならない。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<https://www.fsz.co.jp/news/archives/255>

コンピュータシステムのsecurityが不備;

- ・階層別access権限が設定されていない
- ・試験者が、データを削除、変更できる

データ完全性が担保されていない

- ・記載されている試験日に差異がある (backdateがみられる)
- ・データの管理、保管は信頼に足るものではない

FDAは、浙江医药股份有限公司の品質管理に不信感を露骨に表していると同時に、査察時に発見された事項は、不正規の試験、OOSの不調査、日付の改竄等、GMP順守にかけると判断している。また、製造所は、非を認めていく、#483への回答は取り繕うことであるとも判断している。

当該の製造所は、下記の通り、日本での外国製造所登録がなされている。また、PIC/Sの不適合の相互通知条項で、日本の登録に影響に及ぼす可能性があります。

最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm536811.htm>

佐藤薬品工業; January 6, 2017付 檀原市の製造所

- ・違反が適合するまでは、新規申請 & リストの製品の停止
- ・もし、欠品する場合はCDER'sに相談して欲しい
- ・このレターを受け取ってから15日以内に対応するように
- ・それができない場合は、遅れることと計画を述べること

違反事項;

1. 規格に適合するとの十分なQCの試験データを証明できなかった。

- ・HPLC不純物試験

監査証跡を確認すると2回試験をしている。最初のデータを破棄して2回目のデータを判定に使っているが、その根拠が不十分である。

- ・UVのデータ管理に問題

最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm536811.htm>

2. データの検証が不十分なまま出荷した。

- 再試験を実施

化学的検証およびドキュメンテーション化せずに再試験を実施した。
過去2年間のデータをレビューした結果、2つのマイナーな製造での逸脱があるだけで、OOSはなかった。

- OOS/OOTの運用が不十分であった。

2つのガイドラインを参照すること。

データインテグリティが不十分なので、適格なコンサルタントに相談することを強く推奨する。

- ・調査プロトコールと方法
- ・試験者への聞き取りは第三者
- ・データの不備
- ・適格な第三者の専門家を

最近のFDA査察によるWarning Letter

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2017/ucm536811.htm>

追加

- June 27, 2016, response to Form FDA 483
Observations 3, 4, and 7. 参照して、改善した方法を
- 微生物試験のバリデーションレポートを完成すること
- スワブの回収率の方法のバリデーションレポート
- クリーンホールドタイムを設定する
- タンクの再バリデーションについて実施すること

最近のFDA査察によるWarning Letter(日本の製造所)

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2016/ucm528590.htm>

Sekisui Medical Co., Ltd. (積水メディカル株式会社) 11/8/16

1. QC試験はAPI規格に適合していることを保証していない

- ・PCのゴミ箱(recycle bin folder)に多くのデータがあった
- ・査察中にAPIの残留溶媒のデータを求めたが示せなかった。

2. アクセス権限のない人がデータにアクセスできまた変更できる

- ・監査証跡にあるデータが残っていない。
- ・HPLCシステムをアップグレードするときに、多くの機能を十分確認していない。

3. APIの試験のバリデーションが不十分

- ・微生物試験
- ・分解試験
- ・DI

⇒

- ・15日以内に回答を
- ・それまでは新規申請とリストされた製品を止める

最近のFDA査察によるWarning Letter(日本の製造所)

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2016/ucm522801.htm>

Nippon Fine Chemical Co., LTD(日本精化株式会社)9/26/16

1. 査察中、査察官のアクセスを制限した
2. 苦情の記録のコピーを拒否した
3. 設備の写真を撮ることを拒否した

⇒

- ・15日以内に回答を
- ・承認されるまで米国への輸入を停止する

FDAの査察が決まると県に報告する。

Warning Letterを貰うと県に報告する。

■A社 2012/7/20 483

施設：原薬工場および無菌製剤工場

Observation 5

HPLCやIR等の主要なラボ機器の使用記録(ログ)に、それぞれの機器においてテストされた製品の名称、ロット番号、テスト日が記載されていない。

★解説：

トラブル等の原因調査を行う場合、各機器がどのように清掃・保守・使用されたか確認する必要がある。そのため、機器を異なる品目の製造や検査に使用している場合、各機器の使用記録(ログ)に使用日時、品目名、ロット番号などを記載しなければならない(CFR211.182 機器の清掃・使用ログ)。特定の品目に限定して機器を専有使用している場合は、機器の使用履歴は製造記録により判るのでこの限りではない。従って、機器を汎用的に使用している場合、上記の観察所見はc GMP違反事項となる。また、各機器の使用記録(ログ)は(定期的に)照査が必要であるとの解釈がある。

■B社 2015/1/16 483

施設：原薬工場

QCラボにおけるHPLC分析の「プレコンディショニング」に関する管理が不適切である。特に；

●製品試験の前に実施されるHPLC「プレコンディショニング」が手順化されていない

●HPLC「プレコンディショニング」に関する制限事項が教育されていない

●あるロットのHPLC試験において、正式測定の前にテスト測定が以下の4回行われていた

- ▷ 溶媒 2回
- ▷ 試験対象ロット 1回
- ▷ 不純物を注入した試験対象ロット 1回

●分析データのレビューにおいて、これらの「プレコンディショニング」測定はQCの職員やマネージャあるいはQAがレビューしていなかった

★解説:

HPLCプレコンディショニングにおける試し打ちを隠れ蓑にして、「合格するまでテスト」(Testing into Compliance)、すなわち良いとこ取りをしているのではないかと疑われている。良いとこ取りをしていることが判明すると、信頼のない試験結果に基づき出荷判定を継続してきたとみなされてしまう。良いとこ取りをしているとの疑いをかけられないよう、MHRA(英国医薬品庁)およびFDAは業界に対し以下の指針を示している。

- ▶ 試し打ちの手順を規定すること
- ▶ 試し打ちデータはすべて保存し報告すること
- ▶ 試し打ちに製品サンプルは使用しないこと

HPLCプレコンディショニングにおける試し打ちに対するMHRAとFDAの指針を連載第15回と第22回において解説したので参照されたい。

■C社 2015/12/3 483

施設：原薬工場

Observation 2

以下の分析試験において電子記録もしくは生データが保存されていない

- 2015/10以前の工程内チェック
- 2006年のプロセスバリデーション
- 2006/10/11の洗浄バリデーション

★解説：

製品に係わる記録は、GMPに規定された期間にわたり真正性と見読性を維持して保管しなければならない。一方バリデーションの記録は、その機器・装置に係わった最後の製品の有効期間にわたり保存しなければならない。

すなわち、機器や装置のバリデーション記録は製品の記録よりかなり長期間保存する必要がある。分析法バリデーション、洗浄バリデーションの記録も長期保存が求められる。バリデーション記録は、その保存期間を満たすよう保存しておく必要があり、査察官の求めに応じて「タイムリー」に取り出せる必要がある。「タイムリーに取り出せる」とは以下のように解釈する。

- ▷ そこにあるべきものはその場ですぐに（その時点の製造指図や記録など）
- ▷ 運用中の資料は速やかに（教育記録など）
- ▷ 保管資料は合理的時間内に（数年前の製造記録、試験記録、バリデーション記録など）

出典：FDA Alicia M. Mozzachio氏講演における質疑応答@
2016/11/30 日本PDA年会

Observation 5

- 1) 正式測定の前に試し分析が行われている
- 2) クロマトグラフィーデータをリリースする前に監査証跡をレビューしていない。
データレビューにおいてクロマトグラムプリントアウトしかレビューしていない。
そのため、不適切な積分や離れたピークを見落とすことがあり得る。
- 3) 分析を記録したデータシートは綴じられていない。ノートは管理されておらず、ページ番号がなく内容もレビューされていない

★解説:

1) 項について

B社 2015/1/16の483と同様に、HPLCプレコンディショニングにおける試し打ちを隠れ蓑にして、良いところ取りをしているのではないかと疑われている。このようなプレコンディショニングの指摘は多い。

2) 項について

電子生データによりHPLCのデータレビューをしていないとの指摘である。HPLCはダイナミックデータであり、電子記録が生データとなる。監査証跡をはじめとするメタデータを含んで電子記録を維持し、電子記録によりデータレビューを行う必要がある。

プリントアウトしたクロマトグラムは電子生データのほんの一部をプリントアウトしたものであり、プリントアウトしたクロマトグラムだけでは正しく分析されたか精査することができない。従って、プリントアウトしたクロマトグラムだけでは生データとは言えない。GMPにおける生データの定義を図6に示す。ダイナミックデータについてはPIC/SのDIガイダンス8.11を参照されたい(連載第25回にて解説)。ダイナミックデータは電子記録で維持することが求められている。

3) 項について

試験記録を破棄したり差し替えができるような管理状態であり、データインテグリティの問題があると指摘している。これは、未記入の記録用紙(ブランク書式)の管理に対する指摘であり、同様の指摘は多い。

Observation 8

ラボのシステムにおいて権限のないデータアクセスや変更を防いでおらず、データ削除の保護も不適切である。特に;

- FTIRに監査証跡機能がなく分析メソッドの変更が記録されていない
- FTIRにアクセス管理機能がなく、生データの変更・削除を保護できていない
- FTIRにパスワード保護がない

★解説:

ダイナミックデータの維持が求められる場合、すなわち電子記録を生データとする場合には、厚労省ERES指針に規定されているようにセキュリティ、監査証跡、バックアップにより真正性を確保する必要がある。HPLC、GC、UV、FTIRなどはダイナミックデータを維持する必要がある。監査証跡を必要とするデータを規定し、監査証跡などのメタデータを含んでデータレビューする必要がある。なお、分析メソッドやパラメータセットに監査証跡がない場合、それらをプリントアウトし試験指図書もしくはSOPどおりの設定であることを確認・記録するとよい。

■D社 2016/1/29 483

施設：製剤工場

Observation 5

バックアップデータが完全であり、変更、削除から保護されていることを保証できていない。また、データをハードコピーで保存したり他のシステムに保存するなどして、データの逸失を防いでいない。

特に、ペーパーレスレコーダにより重要パラメータをモニタリングしているが、モニタリングデータの長期保存ができていない。

●レコーダのメモリ容量に制限があるので、レコーダではモニタリングデータを長期保存できない

●レコーダからモニタリングデータを取り出す(リトリーブする)ソフトウェアを有しておらず、データを長期保存していない(GMPが求める期間にわたり記録が保存されていない)

★解説:

ペーパーレスレコーダによりGMPデータを記録する場合以下のことが求められる。

- データのバックアップ頻度を合理的に決めること

- ▷ 再度実施できない試験のデータはリアルタイムにバックアップするなど

- データの長期保管としてアーカイブを行うこと

- ▷ アーカイブのバックアップも必要

- アーカイブのリトリーブ(復旧する)手順を定期的に確認すること

- ▷ (PIC/S DIドラフトガイダンス 9.7)

■E社 2016/2/12 483

施設：原薬工場

- 1) シーラー(密封機)のOQにおいて重要パラメータが記録されていない
- 2) シーラーのOQにおけるサンプル数ではシーラーの安定動作を立証できない
- 3) バルク製剤の容器ごとに使用記録台帳(ログブック)が備え付けられておらず、使用、清掃、保守が記録されていない。この容器は異なる品目に使用されている。

★解説：

1)項、2)項について

バリデーションは形ではなく、検証の中身が重要である。

3)項について

A社2012/7/20の483において、使用記録台帳(ログブック)について解説したので参照されたい。

GMP適合性調査におけるデータインテグリティ不備の指摘 軽度、中度、重度の違いとは？ <https://ptj.jiho.jp/article/131716>

軽度；「HPLCを用いた試験検査で再解析を行う前に、担当者が責任者の承認を得る手順となっていなかった。試験検査の信頼性確保の観点から、再解析を行う前にその理由を責任者は評価し、その記録を行う手順とすること」(2017年、イタリアの製造所に対する指摘)

中程度；「国内製造所に対する「純度試験の類縁物質の試験について、製品特性から、手動解析の必要がある試験項目との説明を受けた。運用上、再解析前後の記録を保管していたものの、再解析を行ううえでの指図、当該品目の試験条件及び再解析を実施してよい具体的な例の提示(ピークの図示等)、再解析の記録の保管方法等、適切な再解析を実施し、その記録を残すための手順が整備されていなかった。不適切な再解析が実施されることのないよう、記録の保管方法を含めて、全般的に手順を見直す必要がある」(2017年、日本国内の製造所に対する指摘)

GMP適合性調査におけるデータインテグリティ不備の指摘 軽度、中度、重度の違いとは？ <https://ptj.jiho.jp/article/131716>

この2つの指摘、前者は軽度の不備事項、後者は中程度の不備事項として取り扱うという。では何が違うのか？

「前者は再解析は行っているものの、その頻度がそれほど高いとは考えにくかった。手順をしっかりと定め責任者が監視することで今後改善を求めた。一方後者の問題は、手動解析を行って、運用上再解析前後の記録を保管していたということは、再解析が常態化していたということが考えられる点である。日常的に行われている可能性のある手順事態に問題があるため、中程度と判断する」と櫻井氏は説明し、より日常的に再解析が行われているほうが指摘の重度は高いとした。

軽度、中度、重度の違いとは？ <https://ptj.jiho.jp/article/131716>

「錠剤検査の類縁物質試験における不純物ピークの除去は、「試験手順書 純度試験 類縁物質」に従い実施していたが、試験結果の判定に係る再解析の手順において、以下に示す不適切な事例が確認された（GMP省令第11条第1項第2号違反）。これらの事例は、再解析の手順が規定されていないため、試験者が意図的に不純物ピークのピーク面積を少なく算出し、評価が必要な不純物ピークを排除できる状況が常態化していることを示している。」

事例1:「サンプル名××1(錠剤検査)では、自動解析と、保持時間48.5分のピーク以降の不要なピークを除去していない段階で、意図的に保持時間25.67分(0.08面積%)のピーク面積を少なくし、このピークが除去されていた」

事例2:「サンプル名××2(錠剤検査)でも、事例1と同様に、不要なピークを除去していない段階で保持時間25.67分(0.09面積%)のピークが除去された解析の記録が残されており、このような解析の手順が常態化している可能性があった」

軽度、中度、重度の違いとは？ <https://ptj.jiho.jp/article/131716>

再解析や意図的な記録作成ができることは問題であり、本事例では重程度の不備事項として早急な改善対応を求めたという。

このように、「手順が作成されないという背景には、試験担当者の判断で再解析ができる方が都合がよいといった動機が考えられる。では、試験責任者に相談して承認されて行えば、意図的な記録の作成はなくなるのかといえ、これがまさに製造所全体のコンプライアンスにかかわる部分となる。組織として不備を放置する文化になっていては、不正が横行することになりかねない。繰り返しになるが、“不正”の動機と機会を与えずに、正当化させないことが重要である」と櫻井氏は再度強調した。

Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd. (有機合成) 7/17/18

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm614609.htm>

1. Failure to maintain complete data derived from all laboratory tests conducted to ensure your API complies with established specifications and standards.

1. 貴製造所のAPIが確立された仕様および規格に準拠していることを確認するために実施されたすべての実験室試験から得られた完全なデータを保持していないこと。

Your firm does not ensure that complete data from testing of your API are included in the official batch record and reviewed by your quality unit. For example, you reported passing results for related substances testing of (b)(4) lot #(b)(4) analyzed starting at (b)(4) on July 28, 2015. However, our investigator found unreported analyses including out-of-specification (**OOS**) results for the same lot acquired earlier on the same date, and on the next day as the reported results. You failed to include this data to be reviewed by your quality unit prior to the release of the lot. Our investigator documented the same pattern with other products not intended for the U.S. market.

あなたの会社は、原薬の試験から得られた完全なデータが公式のバッチレコードに含まれ、あなたの品質ユニットによってレビューされることを保証していません。例えば、貴社は2015年7月28日の(b)(4)ロットから分析された(b)(4)の関連物質試験の合格結果を報告しました。しかし、当社の調査員は、報告された結果と同じ日に先に取得された同じロットの規格外(OOS)結果を含む報告されていない分析結果を発見しました。報告された分析結果と同じ日に、同じロットの規格外品を含む未報告の分析結果が見つかりました。当社の調査員は、米国市場向けではない他の製品でも同様のパターンを記録しました。

Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd. (有機合成) 7/17/18

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm614609.htm>

In your response, you explained that this “trial analysis” was performed on the sample solution for conditioning the high-performance liquid chromatography (HPLC) column. However, your explanation did not address why the “trial analysis” was performed using a sample solution instead of a standard solution, or why you ran this extra analysis in addition to the system suitability test, which verifies that a chromatographic system is adequate as set forth in USP <621>.

回答では、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)カラムの調整用サンプル液に対して「トライアル分析」を行ったと説明されています。しかし、なぜ標準液ではなくサンプル液を用いて「トライアル分析」を行ったのか、また、USP<621>に規定されているクロマトグラフィーシステムの適合性を確認するシステム適合性試験に加えて、このような追加分析を行ったのかについては説明されていません。

Yuki Gosei Kogyo Co., Ltd. (有機合成) 7/17/18

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm614609.htm>

You also acknowledged that a retrospective review conducted after the inspection found additional instances of unreported electronic data in original batch records. Your review only assessed laboratory data and did not assess all parts of your facility's operation where CGMP information is generated and maintained. In addition, you failed to provide details of your review criteria and methodology.

また、査察後に実施されたレトロスペクティブレビューでは、オリジナルのバッチ記録に報告されていない電子データが追加で発見されたことを認めました。あなたのレビューは、実験室のデータのみを評価したもので、CGMP情報が生成・維持される施設運営のすべての部分を評価したものではありません。また、審査基準や審査方法の詳細についても説明していません。

Data Integrity Remediation

データインテグリティシステムの改善

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture.

貴社の品質システムでは、製造した医薬品の安全性、有効性、および品質を裏付けるデータの正確性と完全性が十分に確保されていません。

We strongly recommend that you retain a qualified consultant to assist in your remediation.

貴社は、資格を持ったコンサルタントにご相談されることを強く推奨します。

In response to this letter, provide the following.

A. A comprehensive investigation into the extent of the inaccuracies in data records and reporting. Your investigation should include:

- A detailed investigation protocol and methodology; a summary of all laboratories, manufacturing operations, and systems to be covered by the assessment; and a justification for any part of your operation that you propose to exclude.

A. データの記録と報告における不正確さの程度を包括的に調査すること。調査には以下が含まれます。

詳細な調査プロトコルおよび方法論、評価の対象となるすべての研究室、製造業務、およびシステムの概要、および除外することを提案する業務の一部に関する正当な理由。

In response to this letter, provide the following.

- Interviews of current and former employees to identify the nature, scope, and root cause of data inaccuracies. We recommend that these interviews be conducted by a qualified third party.
- An assessment of the extent of data integrity deficiencies at your facility. Identify omissions, alterations, deletions, record destruction, non-contemporaneous record completion, and other deficiencies. Describe all parts of your facility's operations in which you discovered data integrity lapses.

データの不正確さの性質、範囲、根本原因を特定するために、現在および過去の従業員へのインタビューを行う。これらのインタビューは、資格のある第三者が実施することを推奨します。

施設におけるデータインテグリティの欠陥の程度を評価する。省略、変更、削除、記録の破棄、記録の非同時完成、およびその他の欠陥を特定する。データインテグリティの欠陥が発見された施設の業務のすべての部分を記述する。

- A comprehensive retrospective evaluation of the nature of the testing, manufacturing and other data integrity deficiencies. We recommend that a qualified third party with specific expertise in the area where potential breaches were identified should evaluate all data integrity lapses.

テスト、製造、その他のデータインテグリティの不備の性質についての包括的な回顧的評価。違反の可能性が指摘された分野に特化した専門知識を持つ有資格の第三者が、すべてのデータインテグリティの不備を評価することを推奨します。

B. A current risk assessment of the potential effects of the observed failures on the quality of your drugs. Your assessment should include analyses of the risks to patients caused by the release of drugs affected by a lapse of data integrity, and risks posed by ongoing operations.

B. 観察された不具合が医薬品の品質に及ぼす潜在的な影響に関する最新のリスク評価。評価には、データの整合性が失われた影響を受けた医薬品の発売によって引き起こされる患者へのリスク、および進行中の業務によってもたらされるリスクの分析を含める必要があります。

C. A management strategy for your firm that includes the details of your global corrective action and preventive action plan. Your strategy should include:

- A detailed corrective action plan that describes how you intend to ensure the reliability and completeness of all the data you generate, including analytical data, manufacturing records, and all data submitted to FDA.

C. あなたのグローバルな是正措置および予防措置計画の詳細を含む、あなたの会社の経営戦略。戦略には以下が含まれます。

分析データ、製造記録、FDA に提出するすべてのデータの信頼性と完全性をどのようにして確保するかを記述した詳細な是正処置計画。

• A comprehensive description of the root causes of your data integrity lapses, including evidence that the scope and depth of the current action plan is commensurate with the findings of the investigation and risk assessment. Indicate whether individuals responsible for data integrity lapses remain able to influence CGMP-related or drug application data at your firm.

データインテグリティ違反の根本原因を包括的に説明し、現在のアクションプランの範囲と深さが調査とリスクアセスメントの結果に見合っていることを示す証拠を含む。データインテグリティ違反の責任者が、貴社のCGMP関連データまたは医薬品申請データに影響を与えることができる状態にあるかどうかを示してください。

- Interim measures describing the actions you have taken or will take to protect patients and to ensure the quality of your drugs, such as notifying your customers, recalling product, conducting additional testing, adding lots to your stability programs to assure stability, drug application actions, and enhanced complaint monitoring.

顧客への通知、製品の回収、追加試験の実施、安定性を保証するための安定性プログラムへのロットの追加、医薬品申請アクション、苦情監視の強化など、患者を保護し、医薬品の品質を確保するために実施した、または実施する予定のアクションを記載した暫定措置。

- Long-term measures describing any remediation efforts and enhancements to procedures, processes, methods, controls, systems, management oversight, and human resources (e.g., training, staffing improvements) designed to ensure the integrity of your company's data.
- A status report for any of the above activities already underway or completed.

データの完全性を確保するための手順、プロセス、方法、コントロール、システム、管理監督、および人的資源(トレーニング、人員配置の改善など)に対する改善努力および強化を記述した長期的な対策。

上記の活動のうち、すでに進行中または完了しているものについての状況報告。

品質部門 (Quality Unit) はオリジナル電子生データとオリジナル電子監査証跡をレビューしていない。

Observation 1 C) において「HPLCに使用されているCDS」と記載されているので、このObservation 1 D) の対象機器はHPLCであろうと推察して解説する。また、品質部門 (Quality Unit) との記載は、QCとQAを分けずに記載しているものと判断し、本解説においてはQCとQAに分けて説明する。QCラボにおけるデータインテグリティ対応として以下のレビューが重要である。

試験ごとのデータレビュー

QAによる監査証跡レビュー

HPLCはダイナミック・レコードであるので、そのデータレビューは監査証跡を含む電子記録により行う必要がある。ダイナミック・レコードの機器をプリントアウトによりデータレビューしていると指摘される。

HPLCはダイナミック・レコードの機器とみなされ、ダイナミック・レコードの機器においては生データは電子記録であり電子記録を生データとして維持しなければならず維持する電子記録は、ダイナミック・レコード形式のオリジナル・レコードでなければならない

データレビューは、生データである電子記録に対して行わなければならない
従ってHPLCにおいては、メタデータである監査証跡を含む電子生データに
対してデータレビューを行うべきである

HPLCにおいて、機器からのプリントアウトに対してデータレビューを行っているのは不適切である

このデータレビューは分析者以外のQC職員が試験ごとの日常データレビューとして実施するのが一般的である。この試験ごとの日常データレビューは以下のように実施する。

試験ごとのデータレビュー

ダイナミック・レコードは電子記録をレビューすること **たとえば**

良いと取りをしていないことを監査証跡により確認

波形や画像の拡大によるデータ精査

自動および手動の解析内容を精査

監査証跡と電子記録により下記観点でレビューすること

権限なくデータやパラメータが変更・削除されていないか

使用したパラメータは正しいか

不都合な事象を隠蔽していないか

正当な理由なく繰り返し測定していないか

品質部門は電子生データをレビューし全てのデータが報告され、いかなるデータも隠されておらず全てのデータが正確であることを保証することなく製品のリリース承認を行っている

これはQAの責任について指摘していると解釈するとよい。「QCによる試験ごとのデータレビュー」だけでは「全てのデータが報告され、いかなるデータも隠されておらず全てのデータが正確であること」を保証できない。上述した「QAによる監査証跡レビュー」により「品質システムあるいはデータガバナンスが機能していることを確認」できてはじめて「全てのデータが報告され、いかなるデータも隠されておらず全てのデータが正確であること」を保証できるのである。「QAによる監査証跡レビュー」は試験ごとに実施するのではなく、自己点検の一環として抜き取りで実施すればよい。

QCラボにおけるデータインテグリティは以下の2つのレビューにより保証される。

QCによる「試験ごとのデータレビュー」

全てのデータが報告され、いかなるデータも隠されておらず全てのデータが正確であることを確認する

QAによる「抜き取りによる監査証跡レビュー」

品質システムあるいはデータガバナンスが機能していることを自己点検の一貫として確認する

査察官にデータレビューの説明をする場合、このようなデータガバナンスを説明するとよい。

QCとQAの責任分担、製造とQAの責任分担については、2021/7/1に正式版が発出されたPIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンス PI 041-1の第8.8節が参考になる。(注:PI 041-1に法的拘束力はない。§ 3.7)

8.8 記録の検証(2次チェック)

1) バッチ記録における重要ステップなどの重要なプロセスステップの記録は:

- 作業が発生した時点において、作業者とは独立した指定された職員がレビュー/立会を行うこと。
- 品質部門へ送る前に製造部門の権限者がレビューすること。
- その製造バッチがリリースもしくは発送される前に、Authorized Person

もしくはQualified Personなどの品質部門がレビューし承認すること。

2) 重要ではない工程のバッチ製造記録は、承認された手順に従い製造の職員がレビューするのが普通である。

3) テストステップに対するラボ記録は、指定された職員、例えば第2の分析者がテスト完了に引き続きレビューすること。レビュー者は全ての入力と重要な計算を確認し、データインテグリティ原則に従いテストの信頼性を適切に評価することを期待されている。

この8.8節より、以下の様な運営が見えてくる。

製造部門においては：

作業が発生した時点で作業者とは独立した職員が製造記録をレビューし、製造部門の権限者がレビューしたうえでQAへ送付する

QC部門においては：

第2の分析者がテスト完了に引き続き試験記録をレビューし、QC部門の権限者がレビューしたうえでQAへ送付する

QA部門においては：

品質システムあるいはデータガバナンスが機能していることを自己点検の一貫として確認する

査察官にデータレビューの説明をする場合、各部門の責任と運営について上記のような説明をするのが重要である。

カールフィッシャー滴定に使用されている機器は最大300データファイルを保存することができるが、保存容量が満杯になった以降は古いデータファイルを上書きしていく。しかし、古いデータファイルが上書きされて無くなってしまふのを防止するようデータファイルをバックアップしていない。

「バックアップしていない」と指摘しているが、これは「アーカイブしていない」との指摘であると解釈する。FDAの査察官によってはバックアップとアーカイブを使い分けていないことがある。

このカールフィッシャー水分計が

滴定曲線を生成する場合はダイナミック・レコードの機器

滴定曲線を生成しない場合はスタティック・レコードの機器

であるとみなされるであろう。

ダイナミック・レコードの機器である場合は電子記録が生データとなるので、電子記録を維持しなければならない。生データとなる電子記録を記録保存期間において維持していないとGMP不適合になる。スタティック・レコードの機器である場合は、機器からのプリントアウトや手書きの記録を生データとすることができる。しかし、プリントアウトや手書き記録の場合、不都合なプリントアウトを破棄したり、不都合なデータを記録しなかったりすることができる。つまり、プリントアウトや手書き記録だけでは不都合なデータを隠蔽しなかったこと証明するのが容易ではない。従って、スタティック・レコードの機器であっても、電子記録を保存できるのであれば電子記録の維持が求められるのである。監査証跡がなくても以下の条件であれば、良いと取りをしていないことを証明できるからである。

総ての測定が電子記録に残る

その電子記録は削除できない

時刻調整の権限は現場にはない

(この場合、電子記録のタイムスタンプは現場においてバックデートできないので、タイムスタンプの真正性を保証できる)

pH計の電子記録が維持されていない

静的記録を生成する機器であっても、測定結果を電子的に保存できるのであれば、電子的に保存すること。監査証跡がなくても以下の条件であれば、いいとこ取りの繰り返し測定をしていないことを証明できる。

このpH計は総ての測定結果を電子的に保存できる

しかし、電子的に保存するように設定されていなかった

FDA 483:2019/9/13 日本

このpH計は測定結果を電子的に保存できる

しかし、電子的にレビューしていないしバックアップも取っていない

FDA 483:2019/9/26 日本

pH計においてパスワードなしのゲストアカウントを全員が共用している

そのため、電子記録の帰属性を保証できない

本指摘対象のpH計のオリジナルデータはスタティック形式と考えて良い。

オリジナルデータがスタティックデータ形式である分析機器の場合、プリントアウトを参照してデータレビューすればよいと思われるかもしれない。しかし、再測定や再分析などを含むすべてのプリントアウトを参照し、以下を保証する必要がある。

正当な理由なく測定や分析を棄却していない

(全ての測定や分析が記録され報告されている)

データの良いとこ取りをしていない

つまり、不都合なプリントアウトを破棄していないことを証明できねばならない

この証明が出来ない場合には、以下の対応が必要となる。

監査証跡を含む電子生データをすべて維持する

監査証跡を含む電子生データによりデータレビューする

電子生データの維持のために; 適切なバックアップ

必要に応じアーカイブ アーカイブしたときには、そのバックアップ

つまり、オリジナルデータがスタティックデータ形式である分析機器の場合においても、電子生データを維持し、電子生データによりデータレビューしなければならないことがある。そのため、FDA査察において、スタティックデータ形式であるpH計に対し以下のような指摘がなされている。

HPLCに使用されているCDS(クロマトデータシステム)の管理が以下の点で不適切である。上司に管理者権限が与えられており、一時保管されたデータを削除できる。一時保管されたデータを削除することにより規格外のデータを削除出来る分析者にシングルインジェクションの権限が与えられている

システム管理者権限を持っていると、データの変更・削除、監査証跡機能のオン/オフ、監査証跡データの削除、アカウント権限の設定変更、時刻の調整などが出来る。つまり、システム管理者権限をもっていると、データの改ざんや不都合なデータの隠蔽ができてしまう。本指摘では、分析者の上司がこの様なシステム管理者権限をもっているため、組織ぐるみでの不祥事が出来てしまうことが問題となっている。分析業務に係わる職員がシステム管理者権限を持っていると指摘される。システム管理者業務は分析業務の実施に係わらないIT、技術、工務、保全、エンジニアリング、QAなどの部門が担当しなければならない。

バイオプロセス制御装置は温度の上下限アラーム機能を持っているが、アラームを設定していないため規格外の温度になったことをオペレータにアラーム発報していない。バッチ終了後に温度記録計のチャートを確認してはじめて規格外の温度になっていたことが判る。12月8日にバッチが終了し、約1週間の12月14日に製造の監督者(スーパーバイザー)が温度記録計のチャートを確認し、さらに12月27日に製造マネージャーがチャートを確認している。規格外温度になったことをオペレータに即時に知らせておらず、規格外温度をすぐに是正できていない。

どのような温度制御を行っていたのか判らないが、バイオプロセスであるので昇温工程、定温工程、冷却工程などが組み合わされていたように思える。定温制御だけであれば、制御装置の単純な上下限アラーム機能によりプロセスの温度異常監視を行うことができる。しかし、昇温工程においては上下限アラーム値は固定値ではなく、昇温パターンにあわせダイナミックに変化させる必要があるかと思う。また、温度変化率のアラームが必要な場合もある。昇温、定温、冷却などの工程が組み合わされている場合、温度アラームを自動発報するためには、ユーザーアプリケーションプログラムにより温度の上下限アラーム値をダイナミックに変化させることになる。

この施設のバイオプロセス制御装置がどのようなものであるか判らないが、上下限アラーム値をダイナミックに変化させるようなユーザーアプリケーションプログラム機能を持ち合わせていなかったかもしれない。あるいは、そのようなユーザーアプリケーションプログラムの作成が難しかったため作成しなかったのかもしれない。

いずれにせよ、アラームをオペレータにリアルタイム発報する機能は有益ではあるがGMP規制要件でもDI要件でもない。重要なのは、承認書に記載されたCPPの管理ができているかどうかである。アラーム発報機能がなくても、チャートによりCPPの管理ができるのであればそれでよいということになる。あるいは極端かもしれないが、温度トレンドを目視で監視し続けてもよいはずである。製造プロセスの業務に詳しくない査察官は単純な上下限アラーム機能によりCPPであるプロセスの温度監視ができると信じているかもしれない。

従って指摘の内容をよく確認し査察官の心配事に関しどのように現状対応しているか説明しディスカッションするのがよい。どのようにCPPを管理しているかを査察官に判りやすく説明するのが重要である。

◆ メタデータ

メタデータとはデータの意味を理解するのに必要な情報のことである。データの数値だけでは何を意味するのかわからない。たとえば「23」という数値は、「mg」といった単位表示のようなメタデータがなければ何の意味もない。データを収集した日時のタイムスタンプ、データを生成したテストや分析を実施した人のユーザーID、データ収集に使用した機器のID、監査証跡などもメタデータとなる。

(出典：FDAのデータインテグリティガイダンス § 3-1b)

メタデータも生データである。

◆ ダイナミック・レコード（動的記録形式の記録）

データ処理、データ解析、データ拡大表示ができるような動的記録形式の記録。例えば、電子的に維持されているクロマトグラフィのオリジナル・レコード。

（出典：MHRAのGXPデータインテグリティガイダンス
§ 6.11.1）

オリジナル・レコードが電子的なダイナミック・レコードである場合、オリジナル・レコードもしくはその真正コピーを電子的に維持しなければならない。

◆スタティック・レコード（静的記録形式の記録）

紙やPDFのように、データが固定されており再処理や拡大表示ができないような静的記録形式の記録。

（出典：MHRAのGXPデータインテグリティガイダンス § 6.11.1）

スタティック・レコードを紙もしくはPDFフォーマットで維持してよいが、以下のものを含めて保管すること。

メタデータ/関連する監査証跡/結果ファイル

各分析の実行に特有なソフトウェア/システムの構成設定

生データセットの再構成に必要な全データ処理の実行記録（メソッドと監査証跡を含む）

（出典：PIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンスドラフト3 § 8.10.2）

なお、上記を紙で維持するのはGMP的にやっかいであると記載されている。紙より電子で維持する方が楽であると示唆しているように思える。

HPLCはダイナミック・レコードの機器とみなされ、ダイナミック・レコードの機器においては

生データは電子記録であり

電子記録を生データとして維持しなければならず

維持する電子記録は、ダイナミック・レコード形式のオリジナル・レコードでなければならない

データレビューは、生データである電子記録に対して行わなければならない

◆ 従って

HPLCにおいては、メタデータである監査証跡を含む電子生データに対してデータレビューを行うべきである

HPLCにおいて、バッチ製造記録に記載された紙記録に対してデータレビューを行っているのは不適切である

◆生データ

PIC/S GMP「第4章 文書化」における生データの定義

少なくとも、品質判定に用いる全てのデータを生データと規定すること

生データとなる電子記録を規定すること

厚労省「GMP事例集(2013年版)GMP20-5」における定義

最終結果を得るために使用した元となるデータ

最終結果を得るに至った過程を含む記録

最終結果を検証することができるもの

従来は生データを「最初にとらえた情報」と規定していたかもしれないが、GMPにおける現時点での生データ定義は上記のとおりである。

■バックアップの基本要件

- ① バックアップはオリジナルデータと監査証跡を含むメタデータを含むこと
- ② バックアップ頻度は適切であること
- ③ バックアップのプロセスをバリデートしておくこと
- ④ リストアのプロセスをバリデートしておくこと
- ⑤ バックアップ/リストアのソフトウェアが変更された場合、バックアップ機能とリストア機能をバリデートしなおすこと
- ⑥ バックアップを災害(火災、水害、地震など)から適切に保護すること
 - システムとバックアップを隔離
 - バックアップを耐火金庫などへ保管
- ⑦ バックアップを改変・削除から保護すること
 - 論理的保護(アクセス権限設定)
 - 物理的保護(物理的アクセス制限)

⑧ バックアップの有効性(損傷・改変がないこと)を適切な頻度で確認すること

- チェックサム、ハッシュ、ファイルサイズ、チェックディスクなどにより確認
- この確認をしていれば、バックアップの定期的リストア検証は不要
査察官やオーディターによっては、バックアップを定期的にリストアすることを執拗に求める。これは以下の確証を求めていると考えられる。
- バックアップをリストアできること
- バックアップは有効であること(損傷や改変がないこと)

その検証のために、バックアップを本番機にリストアしてみるのは絶対に避けるべきである。何らかの要因によりバックアップを本番機にリストア出来なかった場合以下の状態になりうる。

- リストアが失敗したことにより、本番機中のデータが破壊されてしまう
- リストアが失敗したということは、バックアップデータが使い物にならないことを意味する

つまり、過去のデータを全て失ってしまいGMP不適合となる。そのため、GAMP 5には以下のように記載されている。

- テスト目的でバックアップを運用機にリストアすることは推奨しない
- リストアに失敗するとデータを失ってしまう

出典: GAMP 5 Appendix O9 "Backup and Restore"

バックアップを定期的にリストアすることを執拗に求める査察官やオーディターには、上記の①～⑧による対応方法が安全で的確であることを説明するとよい。

市販のバックアップソフトウェア(例: Acronis True Image)は以下をはじめとする便利な機能を持っている。

- 自動バックアップ
- バックアップのパスワード保護
- バックアップのチェックサムベリファイ(有効性の確認)
- バックアップのクラウド保管

数千円程度のソフトウェア費用により確実なバックアップとリストアができ、大幅な工数(人件費)削減ができるので魅力的である。スタンドアロンの機器に対して手作業でバックアップを取得している場合が多いが、このような安価なバックアップソフトウェアによりネットワーク上にバックアップを確実に保存することを検討されたい。

なお、2020年1月にFDAが実施した国内査察において、同一事業所の別棟にバックアップを保存していることを指摘された。大規模地震が来たら別棟のバックアップと本体の両方が破壊される可能性があるとの理由であった。

ラボの管理が不完全であり、材料、中間体、製品が規格に適合していることを保証できない。

特に;

②QCラボの天秤の日時などの設定が権限のない操作から保護されていない。

③製造エリアにおいてカールフィッシャー水分計によりテストをしているが、日時などの設定が権限のない操作から保護されていない。

④原材料や製品としての原薬の定量分析に使用されている自動滴定装置のオリジナルデータが、権限のない削除、複製、名称変更、上書きから保護されていない。

⑤HPLCにおけるユーザー権限がユーザータイプや責任にみあったものになっていない。レビュアーと分析者は重複するレビュー権限、オペレータ権限、変更権限を持っている。

⑥製造における環境モニタリングに使用する培地の供給者監査を実施していない。また培地性能試験も実施していない。

② 記録の時刻情報(タイムスタンプ)の真正性を確保する必要がある。ラボ機器の時刻調整を誰でもできると、試験記録のバックデート、つまり試験記録の改ざんが可能となり指摘される。時刻調整は試験に利害関係のない職員に限定しなければならない。電子天秤の日時変更が保護されていないとの指摘は非常に多い。電子天秤の時計は測定者が変更できないように保護しておかねばならない。日時変更が保護されていないとプリントアウトに印字された時刻の真正性を保証できない。つまり、データインテグリティを保証できない。電子天秤に日時変更の保護機能があるにも係わらず、その保護機能を知らずに無保護になっていることが大変多い。日時変更の保護機能が無い場合であっても、権限なく日時変更ができないよう最大限の策を講じる必要がある例えば;

- ◆ 日時変更権限者を試験従事者以外に限定するよう規定
- ◆ 日時変更キーをアクリル板やテープで囲い物理的にアクセス保護
- ◆ 天秤の使用記録(ログ)に日にちだけでなく使用時刻も記録
(米国のcGMP Part 211.182には機器の清掃・使用ログには日時を記入するよう規定されている)

- ◆ 時刻調整を行った場合にも天秤の使用記録(ログ)に記録
 - ◆ 天秤使用時に天秤の時刻が正確であることを確認し記録
- ③ 製造やラボにおいて使用されている機器/装置/システムの時刻や種々設定の変更権限は、その試験や製造に関わらない職員に限定しなければならない。試験や製造に係わる現場の職員がシステム管理者権限を持っていると、自らが関与した試験や製造あるいはこれから関与する試験や製造のデータ改ざんなどができるので指摘される。システム管理者権限は試験や製造に係わらないIT職員などに与えるのがよい。QAは、QCあるいは製造から独立した第三者的立場であるので、QAがシステム管理者権限を持つことは問題ないと思われる。しかし、査察官によってはQAがシステム管理者権限をもっていることを指摘することがある(483_2019/10/18 中国)。そのような査察官に対しては、QAの独立性を否定したらGMPは成り立たなくなることをディスカッションするとよい。

一方、組織が小さい場合などには電子記録の生成・レビュー・承認に係わるQCや製造の職員にシステム管理者権限を与えざるを得ない場合がある。そのような場合の対応方法がMHRA(英国医薬品庁)から以下の様に提案されている。また、PIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンス(Draft-3 § 9.3)にも同様の記載がある。

- GMP業務とシステム管理業務の両方を行う個人に、異なる権限の2つのアカウントを付与し、アカウントを使い分けることにより対応する

- たとえば

- ◆ 測定時は測定者権限アカウント、システム管理を行う場合はシステム管理者権限アカウントでログインする
- ◆ システム管理者権限アカウントには測定権限を与えない
- ◆ 測定者権限アカウントにはシステム管理権限を与えない
- ◆ システム管理者権限アカウントにより行われたすべての変更は可視化しておき、品質システムにおいて承認する
(システム管理者権限アカウントの監査証跡を参照し、不適切な操作がなされていないことをQA等が確認し承認する)

ただし、この確認・承認は出荷判定までにすませておかないと指摘される場合がある。

④ 自動滴定装置が生成するデータはスタティックレコードかダイナミックレコードかの議論があるかもしれない。ダイナミックレコードであればオリジナル形式の電子記録を監査証跡と共に維持しなければならない。スタティックレコードの場合はプリントアウトを維持することで良いが、良いとこ取りをしていないことを証明できなくてははいけない。つまり不都合なプリントアウトを破棄しておらず、良い結果が出るまで試験をくりかえしていないことを証明できなくてははいけない。監査証跡を含む電子記録を維持していれば、良いとこ取りをしていないことを証明できる。

もしデータがすべて電子的に保存されるのであれば、監査証跡がなくても以下の状況であれば、繰り返し測定による良いとこ取りをしていないことを電子記録により証明できる。

- 全ての測定結果が電子的に保存される
- 電子的に保存された測定結果は削除できない
- 電子的に保存された測定結果は上書きされない
- 電子記録のタイムスタンプは真正である

このような場合には、プリントアウトが破棄されることなく全て報告されていることをデータレビューにおいて電子記録により確認するとよい。

安定性試験におけるスプレッドシート演算に切り捨て関数 Rounddown が使用されていた。USP においては四捨五入するよう規定されており、切り捨て演算では正しい結果を得ることができない。

米国向け製造を行っている場合は USP (米国薬局方) に従う必要があるため、JP (日本薬局方) と USP のちがいを認識しておく必要がある。

HPLCにおいて再測定が行われているが、再測定が必要となった原因が記載されていない。

再測定が必要になった原因が記載されていないということは、良いと取りのための再測定であると疑われていると思われる。初回の測定がOOS(規格外)となり、その原因をサンプル調製におけるミスもしくは機器の不安定な動作にあると自分で判断し、その判断の記録を残すことなく再度測定を行い規格内の結果を得たので再測定のみを報告したのであろう。ウォーニングレターに発展しかねない状況である。

試し打ちを行う場合は以下の様に行い、データレビューにおいてこれらの確認を行い記録を残すこと。

- ◆ 試し打ちのSOPに従い実施する
 - ◆ 試し打ちの記録を維持する
 - ◆ データレビューにおいて試し打ちの正当性を電子記録により確認する
 - ◆ 電子記録により正当性を確認した記録を残す
 - ◆ 測定対象のサンプルにより試し打ちを行わない
 - ◆ 測定対象のサンプルを使用しなかったことを証明できるように記録を残す
- (試し打ち用サンプルの調製記録を残すなど)

・プリントアウトに時刻を印字できなかった:

時刻が印字できるのであれば時刻が印字されるように設定しておくのが普通であると思われる。おそらく査察官は、秤量記録が改ざんされたり後から測定し直したものでないことを悪説ベースで確認するのではないかと思われる。

秤量記録の真正性は以下の管理により保証できる。

◆ 天秤時刻の真正性を保証

(上記の時刻管理方法による)

◆ 真正な時刻がついた秤量値をプリントアウト

(ヒトは嘘をつくが、機械は嘘をつかない)

・時刻を印字できない天秤を使わざると得ない場合は、以下の様にする
るとよい。

- ◆ 機器使用記録(使用ログ)に使用開始時刻を記載
(日付だけではなく、時刻も記載する)
- ◆ 機器使用記録の記録シートの発行・回収管理
(Observation2⑥の解説を参照)

機器使用記録はFDA CGMPに以下の様に規定されている

211.182機器の清掃・使用ログ

- ・ 機器を異なる品目の製造や検査に使用している場合；

機器を清掃、保守、使用するときには各機器の使用記録(ログ)に
使用日時、品目名、ロット番号などを記載しなければならない

- ・ 時系列に記載すること
- ・ 特定の品目に限定して機器を専有使用している場合；

機器の使用履歴は製造記録により判るのでこの限りではない。

機器使用記録の記録シートの発行・回収管理を行っている限り、時
系列に手書き記載された機器使用記録の真正性は高いと考えてよい

手動積分

HPLCおよびGCにおいて手動積分を開始して良い条件が既定されていない。

★解説:

FDAは安定した分析法による自動分析を期待している。手動解析/再解析があると都合のよいデータを得ようとしているのではないかと疑う。手動積分や再解析は良いと取り返しの繰り返しの測定と疑われないよう、手順に従い実施しその記録を残す必要がある。FDAのデータインテグリティ指摘の10%において手動解析/再解析に関する指摘がある。手動積分や再解析の要件は連載第63回UU社のObservation1に対する解説を参照されたい。ポイントは以下の4点である。

- ◆ 手動解析/再解析を開始してよい条件を規定すること
- ◆ 手動解析/再解析を実施した理由を記録すること
- ◆ 初回解析を含め電子記録を維持すること
- ◆ データレビューにおいて、手動解析/再解析の正当性を電子記録により評価し記録すること

シュレッダー

QCラボにシュレッダーが1台あり、誰でも使用できる。使用記録がなく、何を裁断したか調査できない。

★解説:

製造エリア、製造居室、QCラボ、QC居室、倉庫、廊下、休憩室にシュレッダーがあるとその裁断ごみを調査され指摘されることがある。シュレッダーが必要であれば、その台数は必要最小限にし、GMPに関係しない総務等に限定して設置すべきである。

FDAの指摘事例を紹介する。

◆ だれでも出入りできるエリアにシュレッダーがあった

◆ シュレッダーの歯に挟まっている裁断くずを含め、裁断ごみから書面を復元したところ:

- ・ シュレッダー管理規定において許可されていないものが裁断されていた

- ・ シュレッダーで裁断したものを記録するよう規定されていたが、記録されていないものが裁断されていた

- ・ QA承認がある書面が裁断されていた

コンピュータに投入したデータのバックアップが維持されていない。

とくに;

クロマトグラフィのデータや、スタンドアロン機器が生成した計算結果がバックアップされておらず、オリジナルデータを失った場合にデータを復旧できない。

バックアップをしていないとの指摘は大変多く、データインテグリティ指摘の約20%においてバックアップを指摘されている。特にネットワークに接続されていないスタンドアロン機器において指摘されやすい。LIMSやCDSなどのサーバーシステムは自動バックアップしているのが普通であるが、バックアップを担当しているIT職員がGMP教育を受けていないと指摘される。連載第61回のQQ社Observation 1とObservation 2を参照されたい。

データインテグリティ対応ポリシーの例

1. 基本規定

データインテグリティ対応として遵守すべき基本規定を以下に定める。
基本規定の周知徹底(教育)を行うこと。

- 1) 権限無くデータや設定を変更・削除しないこと
- 2) 権限のない操作を行わないこと
- 3) 時刻記録は真正であること
- 4) アカウントなりすましをしないこと
- 5) パスワードは機密管理すること
- 6) 印鑑は本人以外が使用できないよう管理すること
- 7) 繰り返し操作により、良いところ取りをしないこと
- 8) 報告すべきことを隠蔽しないこと
- 9) 記録の改ざんを行わないこと

2. 違反の報告(内部通報)

以下の事象を発見した場合、全社コンプライアンス窓口に速やかに報告すること。

- 1) 上記の基本規定違反
- 2) 法令違反

すぐできることは今すぐ始めるべきである。たとえば;

- ◆ 時刻の真正性確保
- ◆ 電子記録を権限のない削除・変更から保護
- ◆ 監査証跡がある機器/システム
 - 監査証跡を含む電子記録の維持とバックアップ
 - 監査証跡のレビュー
- ◆ 監査証跡がない機器/システム
 - 生成した電子記録はすべて維持しバックアップ
- ◆ 電子記録が上書きされる場合は、
上書きされる前にアーカイブ

製造に使用される機器のIQとOQが不十分である。機器メーカーから適格性評価の要件が詳細に記載されたIQとOQのテンプレートを受領したが、機器メーカーが推奨する適格性評価に従っていない。それどころか、詳細が記載されていない一握りの検証を行ったただけであった。これらの検証結果は合格/不合格が記載されているだけであり、どのように検証を行い何を検証したのかが記載されていない。

OTCといえども患者の安全生確保は重要であり、OTCメーカーに対するFDAのデータインテグリティ指摘は珍しくない。本Observationのポイントは「一握りの検証を行ったただけである。しかも検証結果は合格/不合格が記載されているだけであり、どのように検証を行い何を検証したのかが記載されていない」という点である。

URSを適確に規定し、そのURSを満たしていることを検証し、検証の正当性を説明できるような記録を残すのが重要である。前回の連載にも記載したが、CSVにおいては以下の記録が必要である。

① ユーザー要求仕様

(URS: User Requirement Specification)

② テストスクリプト(テストステップを記載したテスト手順書)

③ テスト記録(テストステップ毎のテスト実施記録)

これら①②③を一覧表にまとめたトレーサビリティマトリクス(TM: Traceability Matrix)があると、URSの各項目がバリデートされていることを簡潔に説明できる。TMも記録として維持することを強くお勧めする。TMの書式例と説明は連載第6回を参照されたい。

コンピュータ関連システムの入力や出力が正確であることを確認していない。特に；
電子システムにより生成されたデータの電子記録レビューをしておらず、システムに投入した情報とシステムから得られた結果が正確であることを保証できていない。QCのレビューはテスト結果のプリントアウトしかレビューしておらず、コンピュータに入力したデータによりプリントアウトを確認していない。

QCラボにおいて電子記録によりデータレビューしていないとの指摘である。指摘対象の機器/システムについて記載がないが、生成されたデータつまりオリジナルデータはダイナミック形式であるとみなされたと推測する。オリジナルデータがダイナミック形式である場合、電子記録を維持し、プリントアウトではなく電子記録によりデータレビューしなければならない。

なお、スタティックデータであっても、以下の理由により、オリジナルデータを電子で維持し電子でレビューすることが望ましいと考えられる。プリントアウトは破棄が可能であるので、監査証跡がない場合には良いとこ取りをしていないことをプリントアウトにより証明するのは容易ではない。一方、監査証跡がなくても以下の状況であれば、繰り返し測定による良いとこ取りをしていないことを電子記録により証明できる。必要に応じ以下の考え方を活用されたい。

- 全ての測定結果が電子的に保存される
- 電子的に保存された測定結果は削除できない
- 電子記録のタイムスタンプは真正である

監査証跡がある場合は、スタティックデータであっても以下の考え方により監査証跡を維持する必要がある。

- プリントアウトを破棄していないことを監査証跡により証明できる

監査証跡はプリントアウトで維持してもよいし電子で維持してもよい。しかし、監査証跡も測定データも電子で維持する方が取扱いが楽であろう。PIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンス(Draft-3 § 8.10.2)もそのように示唆している。

最新の分析法バリデーションの提示を要求したところ、1991年と1997年に実施された分析法バリデーションが提示された。そのバリデーションはこのサイトで実施されたものではないとのことであった。バリデーションのプロトコルを提示するよう要求したがプロトコルは示されず、昔のことであるので判らなくなっていると説明された。

バリデーション記録を維持すべき期間を認識しておく必要がある。

- 分析法バリデーション、洗浄バリデーション

◆ そのバリデーションに基づいた最終ロットの有効期限まで維持が必要

◆ 理由：苦情処理を行う場合、そのロットに係わったバリデーションが適切であったか確認する

- 機器/システムのバリデーション

◆ その機器/システムが関与した最終ロットの有効期限まで維持が必要

◆ 理由：苦情処理を行う場合、そのロットに係わった製造システムや品質管理システムが適切であったかどうかをバリデーション記録で確認する

本Observationは「分析法バリデーションのプロトコルが提示されなかったため、どのように分析法をバリデーションしたのが確認できず現在の分析方法が妥当であるか証明できない」との指摘であろうと思われる。

では、コンピュータ化システムバリデーション(CSV)の場合にはどのような記録を維持すればよいのでしょうか？

GMP省令第2条第5項に規定されたバリデーションを要約すると以下のようになる。

バリデーションとは；

製造所の

- 構造設備
- 製造手順等(手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう

つまり、バリデーションとは

- 何が期待されており
- その期待が満たされていることを
- どのように検証したか

を文書化しそれを記録として維持することである。

CSVの用語で言うなら以下の記録が必須である。

- ① ユーザー要求仕様
(URS: User Requirement Specification)
- ② テストスクリプト(テストステップを記載したテスト手順書)
- ③ テスト記録(テストステップ毎のテスト実施記録)

これら①②③を一覧表にまとめたトレーサビリティマトリクス(TM: Traceability Matrix)があると、URSの各項目がバリデートされていることを簡潔に説明できるので、TMも記録として維持することを強くお薦めする。TMの書式例と説明は連載第6回を参照されたい。

• データレビュー

- ◆ データレビュー手順を規定し、その手順どおりデータレビューできることをバリデートすること
 - 監査証跡のレビュー手順を規定
 - 監査証跡レビュー対象のデータを規定 など
- ◆ 日常のデータレビューにおいて
- ◆ ダイナミック・レコードは電子記録をレビューすること
 - 波形や画像の拡大によるデータ精査
 - 自動および手動の解析内容を精査 など
- ◆ 監査証跡と電子記録により下記観点でレビューすること
 - 権限なくデータやパラメータが変更・削除されていないか
 - 使用したパラメータは正しいか
 - 不都合な事象を隠蔽していないか
 - 正当な理由なく繰り返し測定していないか

(繰り返し測定が会った場合、その妥当性を記録により確認)

• QALレビュー

自己点検の一環としてき取りもしくは標的を定めて以下を実施

- ◆ データレビューが手順どおり実施されていることを確認
- ◆ データインテグリティを保証できるデータレビューか確認
 - 良いと取りがないことを監査証跡でレビューしているか
 - パラメータの適格性をレビューしているか など
- ◆ システム管理者権限のもとになされた操作の正当性を確認
 - 正当な理由なく監査証跡をオン/オフしていないか
 - 不都合な記録を削除していないか
- ◆ 良いと取りをしていないことを確認
- ◆ 不都合な事象を隠蔽していないことを確認

PIC/Sガイダンス データインテグリティ

1)ガイダンスを理解する

このガイダンスを翻訳

cmPlusのGMPplatformのメルマガに掲載中

このガイダンスを読み、ようやくデータインテグリティがよく分かった。

データマネジメント(いわゆるデータインテグリティ:DI)のPIC/Sガイドライン最終版が2021年7月1日に発行されました。

このガイドラインは実際にデータを扱う現場だけの問題だけでなく、上級経営者がデータガバナンスの視点から理解することや実践すべきことまで言及しています。ぜひ法令遵守に関するガイドラインの責任役員の方にも読んでいただきたいです。一度目を通すことでDI/データガバナンスのことを正しく理解する一助になります。現場でGMP不備が起きるか起きないかは、上級経営者の考え方&実践に大きく左右されます。日本電産創業者永守重信氏の言葉「会社がおかしくなるのは経営者の考え方が間違っているからである」があります。このガイドラインはGMP & GDPのデータを扱う現場だけでなく、上級経営者のDIIに関する適切な考え方を得るのにも役立つものです。

改正GMP省令は2021年8月1日から施行されます。いくつかの新しい要求事項があります。その一つにDI対応が盛り込まれています。日本では欧米のようなDIのガイドライン発行は今のところ予定されていません。日本のDIIは下記の3点(一～三)だと言われています。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること
- 三 他の手順書等又は記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務

これらは、GMPで当たり前のことです。今回それをあえてGMP省令で強調することで、今後のGMP適合性調査や無通告査察で記録を念入りに確認されるのではないのでしょうか。

PIC/S GMP加盟国の日本もPIC/S GMPガイドライン実践する上においても、このガイドラインを参考に少しでも早くシステム構築と実践を行うことがよりよい結果を生み出します。そして、現場の作業者、試験検査の一人ひとりの実践が求められます。そのためには、マネジメント層が正しく理解することも重要です。

具体的な項目については、FDAのDIIに関する指摘事項を“過去問”として位置付けて、未対応で容易にできることは早めに対応していくことがよりよいDII対応構築につながると思います。それが昨今起きているGMP不正防止の一助にもなります。また、このガイドラインを読み合わせすることにより、DIIについての理解も促進されると思います。その活動こそが、DIIに関する教育・訓練にもなります。

この和訳がそれらに少しでも貢献できると嬉しく思います。不明な点は原文をご確認ください。なお、翻訳にあたっては、鈴木理絵子さんにご協力いただきました。

本文の目次

1 文書の歴史

2 序論

3 目的

4 範囲

5 データガバナンスシステム

5.1 データガバナンスとは？

5.2 データガバナンスシステム

5.3 データガバナンスに対するリスクマネジメントアプローチ

5.4 データの重要性

5.5 データリスク

5.6 データガバナンスシステムのレビュー

6 データインテグリティマネジメントを成功させるための組織的影響

6.1 一般事項

6.2 組織的価値、品質、スタッフの行動及び倫理に関する方針

6.3 品質文化 6.4 医薬品品質システムの近代化

6.5 パフォーマンス指標(品質指標を含む)の定期的なマネジメントレビュー

6.6 資源配分

6.7 社内で発見されたデータインテグリティ問題への対応

7 一般的なデータインテグリティの原則と実現手段

8 紙ベースのシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な検討事項

8.1 医薬品品質システムの構造と白紙フォーム／テンプレート／記録の管理

8.2 記録を管理することの重要性

8.3 テンプレート記録の生成、配布及び管理

8.4 記録の生成、配布及び管理に期待すること

8.5 ポイントオブユース(使用場所)にある記録の使用と管理

8.6 記録の記入 8.7 記録の修正 8.8 記録の検証(二次チェック)

8.9 電子システムからの直接プリントアウト

8.10 文書保持(記録保持要件の特定と記録のアーカイブ化)

8.11 記録原本または真正コピーの廃棄

9 コンピュータ化システムにおけるデータインテグリティに関する具体的な検討事項

9.1 医薬品品質システムの構造及びコンピュータ化システムの管理

9.2 コンピュータ化システムの適格性確認及びバリデーション

9.3 バリデーションとびメンテナンス

9.4 データ転送

9.5 コンピュータ化システムのシステムセキュリティ

9.6 コンピュータ化システムの監査証跡

9.7 コンピュータ化システムにおけるデータの取り込み／入力

9.8 コンピュータ化システムにおけるデータのレビュー

9.9 電子データの保管、アーカイブおよび廃棄

9.10 ハイブリッドシステムの管理

10 アウトソーシング活動におけるデータインテグリティに関する考慮事項

10.1 サプライチェーンに関する一般的な考慮事項

10.2 定期的な文書検証

10.3 サプライチェーンにおけるデータインテグリティを評価するための戦略

11 データインテグリティに関する調査結果に応じた規制対応

11.1 不備の参照

11.2 不備の分類

12 データインテグリティ障害の修正

12.1 データインテグリティに関する重大な問題への対応

12.2 改善の指標

13 用語集

14 改訂履歴

<http://inorinohinshitu.sakura.ne.jp/koen/PICSDI.pdf>

上記のWebサイトに全訳を掲載

2 INTRODUCTION／序文

2.1 PIC/S参加機関は、医薬品の適正製造(GMP)および適正流通(GDP)の原則を遵守しているかどうかを判断するため、定期的に原薬および医薬品の製造業者および流通業者の査察を行う。これらの検査は通常、現場(オンサイト)で行われるが、遠隔またはオフサイトで証拠書類の評価を行うこともあり、その場合にはデータを遠隔でレビューすることの限界を考慮する必要がある。

2.2 これらの査察プロセスの有効性は、査察官に提供される証拠の信頼性、そして最終的には、その基礎となるデータの完全性によって決定される。査察官が提示された証拠や記録の正確性と完全性を判断し、それらを十分に信頼できることが、査察プロセスにとって重要である。

2.3 データ管理(マネジメント)とは、データを取り扱う際に行われるすべての活動を指し、データに関する方針、文書化、品質およびセキュリティを含むが、これらに限定されない。優れたデータ管理の実践は、製造者が生成・記録するすべてのデータの品質に影響を与える。これらの実践により、データの帰属性、可読性、同時期性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性、利用可能性が確保されなければならない。この文書では、主にGMP/GDPにおいて期待される事項に焦点を当てているが、ここに記載された原則は、原薬や製剤の管理戦略および仕様の設定根拠である登録書類に含まれるデータなど、より広い文脈での優れたデータ管理においても考慮すべきである。

2.4 優れたデータ管理の実践は、医薬品品質システムのすべての要素に適用され、ここに記載された原則は、電子および紙ベースのシステムによって生成されたデータに等しく適用される。

2.5 データの完全性(インテグリティ)は、「データが完全であり、一貫性があり、正確であり、信頼性があり、かつデータのこれらの特性がデータのライフサイクルを通じて維持される度合い」¹と定義される。これは、医薬品が要求された品質であることを確実にする、効果的な医薬品品質システムの基本要件である。データインテグリティの欠如を招く慣行や脆弱性は、記録や証拠の質を低下させ、最終的には医薬品の品質を低下させる可能性がある。

2.6 データマネジメントおよびデータインテグリティに関する優れた実践の責任は、査察を受ける製造業者や販売業者にある。データマネジメントシステムに潜在的な脆弱性がないかどうかを評価し、データの完全性を確実に維持するために優れたデータガバナンスを設計・実施するための手段を講じる全責任と義務がある。

3 PURPOSE／目的

3.1 この文書は、以下を目的として作成された。

3.1.1 優れたデータ管理および査察の実施に関連し、GMP/GDP要求事項の解釈について、査察チームにガイダンスを提供する。

3.1.2 PIC/S GMPガイド²およびGDPガイド³に記載されている、データの有効性、完全性、信頼性に関する既存の要求事項を、現代の業界慣行やグローバル化したサプライチェーンの中で実施できるようにする、リスクベースの管理戦略に関する統合的で例示的なガイダンスを提供する。

3.1.3 GMP/GDP査察の日常的な計画と実施に対して、優れたデータマネジメントの要素を効果的に導入することを促進し、GMP/GDP査察を調和させるためのツールを提供し、データの完全性に関する期待事項に関して、査察の質を確保する。

3.2 このガイダンスは、査察チームの備忘録などのリソースと合わせて、査察官が査察時間を最適に活用し、査察中にデータインテグリティの要素を最適に評価できるようにするものである。

3.3 ここに記載されているガイダンスは、優れたデータ管理の実践に関するリスクベースの査察を計画する際に、査察チームの助けとなるものである

3.4 優れたデータ管理は、常にGMP/GDPの不可欠な要素と考えられている。したがって、このガイドは、規制対象となる企業に新たな規制上の負担を課すことを意図したものではなく、むしろ、現在の業界のデータ管理慣行に関連する既存のGMP/GDP要求事項の解釈に関するガイダンスを提供することを意図したものである

3.5 データ管理と完全性の原則は、紙ベースのシステム、コンピュータ化されたシステム、およびハイブリッドシステムに等しく適用され、新しい概念や技術の開発や採用を制限するものであってはならない。ICH Q10の原則に従い、このガイドは継続的な改善による革新的な技術の採用を促進するものである。

3.6 「医薬品品質システム」という用語は、品質目標を管理し達成するために使用される品質管理システムを示すために、この文書で主に使用される。「医薬品品質システム」という用語は、主にGMP規制対象企業で使用されているが、このガイダンスの目的上、GDP規制対象企業で使用されている「品質システム」という用語と互換性があるとみなされるべきである。

3.7 このガイドには、法律に基づく義務や強制力はない。このガイドは、医薬品および活性物質（原薬）の製造業者および販売業者のデータインテグリティ要件に関する国内法を制限したり、置き換えたりすることを意図していない。データインテグリティの不備については、国内法、またはPIC/SのGMPもしくはGDPガイダンスの関連パラグラフを参照する必要がある。

4 SCOPE／範囲

4.1 このガイダンスは、製造（GMP）および流通（GDP）活動を行っているサイトの現場査察に適用するために作成された。このガイドに記載された原則は、製品のライフサイクルのすべての段階に適用される。このガイドは、査察の際に考慮すべき分野を全て網羅したものではないと見なされるべきである。

4.2 このガイダンスは、製造（GMP）および流通（GDP）活動を行っているサイトの遠隔（机上）査察にも適用されるが、これはデータガバナンスシステムの評価に限定される。データの検証および業務上の手順遵守の証明のためには、通常、現場での評価が求められる。

4.3 この文書は上記の範囲で作成されているが、ここに記載されている優れたデータ管理の実践に関する多くの原則は、規制対象である医薬品およびヘルスケア産業の他の分野にも適用できる。

4.4 このガイドは、鑑識の専門知識が必要となるような重大なデータインテグリティの脆弱性が検出された後の「原因追求のための追加（for-cause）」査察について、特定のガイダンスを提供することを意図していない。

5 DATA GOVERNANCE SYSTEM／データガバナンスシステム

5.1 What is data governance?／データガバナンスとは？

5.1.1 データガバナンスとは、データの完全性を保証するための取り決めの全体である。これらの取り決めは、データが生成され、記録され、処理され、保管され、検索され、使用されるプロセスやフォーマット、技術にかかわらず、データのライフサイクルを通じて、記録の帰属性、可読性、同時期性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性および利用可能性を保証するものである。データガバナンスシステムの導入は法律上の要件ではないかもしれないが、このシステムを構築することにより、製造業者はデータインテグリティに関するリスクマネジメント活動を一貫した方法で定義し、優先順位をつけて、伝達することができる。データガバナンスシステムがないことは、データインテグリティシステムが整っていないことを意味し、管理措置にギャップが生じる可能性がある。

5.1.2 データライフサイクルとは、データがどのように生成、処理、報告、確認され、意思決定に使用され、保存され、最終的に保存期間の終了時に廃棄されるかを意味する。製品またはプロセスに関するデータは、ライフサイクルの中で様々な境界を越えることがある。これには、紙ベースのシステムとコンピュータ化されたシステムとの間、または異なる組織境界（製造とQC・QAの間などの内部境界、およびサービス提供者間、または委託者と受託者の間などの外部境界の両方）の間のデータの移動が含まれる。

5.2 Data governance system／データガバナンスシステム

5.2.1 データガバナンスシステムは、PIC/S GMP/GDPに記載されている医薬品品質システムに不可欠である。データガバナンスシステムの構築においては、ライフサイクルを通じたデータ所有権に対応し、情報の意図的・非意図的な変更および削除の管理を含むデータインテグリティの原則を遵守するためのプロセスおよびシステムの設計、運用および監視を考慮する必要がある。

5.2.2 データガバナンスシステムは、適切に設計されたシステムの組み込み、技術およびデータセキュリティ対策の使用、ならびにデータの管理および完全性が確実に効果的に制御されるようにするための特定の専門知識に依存する。規制対象企業は、データガバナンスシステムの設計、開発、運用および監視において、システムの複雑さ、運用、およびデータの重要性和リスクに見合った適切なリソースが確実に利用可能かつ適用されるようにするための手段を講じるべきである。

5.2.3 データガバナンスシステムは、品質リスクマネジメントの原則に見合った、データライフサイクルに対する管理手段を確保するものとする。これらの管理手段は以下のとおりである。

- 組織的なもの

- 手順(例:記録の記入や記入済み記録の保管に関する指示)。
- 従業員の教育訓練およびデータの生成と承認に関する文書化された権限
- データがどのように生成、記録、処理、保管および使用され、リスクまたは脆弱性が効果的に管理されているかを考慮した、データガバナンスシステムの設計。
- 日常的な(例:毎日の、バッチまたは作業に関連した)データ検証。
- データガバナンスシステムの有効性を検証するための自己点検プロセスなどの定期的な監視。
- データセキュリティ対策の専門知識を含む、データ管理および完全性に関する専門知識を有する人材の活用。

- 技術的なもの

- コンピュータ化されたシステムのバリデーション、適格性確認、および制御。
- 自動化、または
- データ管理および完全性に関してより高度な制御を実現する技術の使用。

5.2.4 効果的なデータガバナンスシステムは、適切な組織文化と行動(セクション6)の組み合わせ、ならびにデータの重要性、データリスクおよびデータライフサイクルの理解の必要性を含む、効果的なデータガバナンスの実践に対する上級管理者の理解およびコミットメントを実証する。また、失敗を報告する権限と改善の機会を確実に与えるようなやり方で、組織内のすべての階層の人々に対して、期待される事柄を伝達していることを示す証拠がなければならない。これにより、データを改ざんしたり、変更したり、削除しようとする動機が減少する。

5.2.5 データガバナンスに関する組織の取り決めは、医薬品品質システムの中で文書化され、定期的に見直されるものとする。

5.3 Risk management approach to data governance / データガバナンスに対するリスクマネジメントアプローチ

5.3.1 上級管理者は、ICH Q9の原則を用いて、データの完全性に対する潜在的风险を最小化するためのシステムおよび手順を実施し、残存リスクを特定する責任を負う。委託者は、ベンダー保証プログラムの一環として、受託者のデータ管理方針および制御戦略のレビューを行うべきである。このようなレビューの頻度は、リスクマネジメントの原則(セクション10参照)を用いて、受託者が提供するサービスの重要性に基づいて決定されるべきである。

5.3.2 データガバナンスに割り当てられる労力および資源は、製品品質に対するリスクに見合うものでなければならず、また、他の品質資源の需要とのバランスをとるべきである。GMP/GDPの原則に従って規制されているすべての事業者（製造業者、分析機関、輸入業者、卸売販売業者を含む）は、データ品質のリスクに基づく許容可能な管理状態を提供するシステムを設計し、運用するべきであり、またそのシステムは、裏付けとなる根拠とともに文書化されていなければならない。

5.3.3 望ましい管理状態を達成するために長期的な措置が特定されている場合には、リスク軽減のために暫定措置を実施し、その有効性を監視すべきである。暫定措置またはリスクの優先順位付けが必要な場合は、残存するデータインテグリティリスクを上級管理者に伝え、常に見直しを行うものとする。自動化、コンピュータ化されたシステムを紙ベースのシステムに戻しても、データガバナンスの必要性がなくなるわけではない。このような逆行的アプローチは、管理上の負担とデータリスクを増大させ、3.5項で言及されている継続的な改善の取り組みを妨げる可能性が高い。

5.3.4 すべてのデータや処理ステップが、製品の品質および患者の安全性に対して同じ重要性を持つわけではない。個々のデータや処理ステップの重要性を判断するために、リスクマネジメントを活用すべきである。データガバナンスに対する効果的なリスクマネジメントアプローチでは、以下を考慮する。

- データの重要性（意思決定や製品品質への影響）および
- データのリスク（データが変更されたり、削除される機会、その製造業者の日常的なレビュープロセスによって変更が検出されたり、可視化される可能性）。

これらの情報から、リスクに応じた管理策を実施することができる。後続のセクションでリスクマネジメントアプローチに言及しているが、それらのセクションにおける「リスク」とは、データのリスクとデータの重要性の概念を組み合わせたものを指している。

5.4 Data criticality／データの重要性

5.4.1 データが影響を与えるような意思決定の重要性は様々であり、意思決定に対するデータの影響度も様々である。データの重要性について考慮すべき点は以下のとおりである。

- そのデータはどの意思決定に影響を与えるか？

例えば、バッチリリースの決定を行う場合、重要な品質特性に遵守しているかどうかを決定するデータは、通常、倉庫の清掃記録よりも重要である。

- そのデータは製品の品質や安全性にどのような影響を与えるか？

例えば、経口錠剤の場合、原薬の含量のデータは、一般的に錠剤の摩損度のデータよりも製品の品質や安全性に大きな影響を与える。

5.5 Data risk／データのリスク

5.5.1 データの完全性の要件はすべてのGMP/GDPデータに関するものであるが、データの重要性の評価は、組織がデータガバナンスの取り組みに優先順位をつけるのに役立つ。この優先順位付けの根拠は、品質リスクマネジメントの原則に従って文書化されるべきである。

5.5.2 データリスクの評価においては、不本意な変更、削除、消失（偶発的またはセキュリティ障害による）または再作成もしくは意図的な改ざんに対するデータの脆弱性、およびそのような行為が検出される可能性を考慮するものとする。また、災害時に完全かつタイムリーにデータを復旧させることも考慮しなければならない。不正行為を防止し、可視性や検出性を高める管理措置を、リスク軽減策として使用することができる。

5.5.3 データ障害のリスクを増大させる要因の例としては、複雑なプロセス、一貫性のないプロセス、自由で主観的な結果を伴うプロセスなどが挙げられる。一貫性があり、明確に定義され、客観的なタスクを持つ単純なプロセスは、リスクの低減につながる。

5.5.4 リスク評価では、単に情報技術(IT)システムの機能性や複雑性を考慮するのではなく、業務プロセス(製造、QCなど)に焦点を当て、データフローやデータの生成・処理方法を評価するものとする。考慮すべき要素には以下が含まれる。

- プロセスの複雑さ(例: 多段階プロセス、プロセスまたはシステム間のデータ転送、複雑なデータ処理)。
- データの生成、処理、保存、アーカイブの方法、およびデータの品質と整合性を保証する能力。
- プロセスの一貫性(例: 生物学的製造プロセスや分析試験は、低分子化学に比べてより高度な変動性を示す可能性がある)。
- 自動化の程度／人の介入
- 結果の主観性(すなわち、プロセスが自由であるか、明確に定義されているか)。
- 電子システムのデータと手動で記録されたイベントを比較した結果(例: 分析レポートと生データの取得時間の間に明らかな不一致がある場合)、および
- システムまたはソフトウェアに組み込まれた固有のデータインテグリティ制御手段。

5.5.5 コンピュータ化されたシステムについては、リスク評価プロセスにおいて、ITシステムとの手動によるインターフェースを考慮するものとする。コンピュータ化されたシステムのバリデーションを単独で実施した場合、特に、ユーザーがバリデーション済みのシステムからのデータの報告に影響を与えることができる場合や、システムのバリデーションがこの文書のセクション9に概説されている基本的な要求事項に対応していない場合には、データインテグリティのリスクが低下しない可能性がある。完全に自動化され検証されたプロセスと、人の介入を許さない、または人の介入を最小限に抑える構成とを組み合わせる設計は、データインテグリティのリスクを低下させるので望ましい。技術的な理由から統合的制御が不可能な場合は、適切な手続的制御を導入し、検証する必要がある。

5.5.6 査察官は、制御およびレビューの手順が望ましい結果を効果的に達成しているかどうかを判断するために、批判的思考スキルを用いるものとする。データガバナンスの成熟度を示す指標は、残存リスクに対する組織の理解と受容であり、これによって行動の優先順位が決まる。データの完全性が損なわれる「リスクはない」と信じている組織は、データのライフサイクルに内在するリスクを適切に評価していない可能性が高い。したがって、データのライフサイクル、重要性およびリスクの評価に対するアプローチを詳細に検討する必要がある。これにより、査察中に調査可能な潜在的な故障モードが示される可能性がある。

5.6.1 データインテグリティを制御する手段の有効性は、自己点検（内部監査）またはその他の定期的なレビュープロセスの一環として定期的に評価されるものとする。これにより、データのライフサイクルに関する制御が意図したとおりに機能していることを確認すべきである。

5.6.2 日常的なデータ検証チェック(例:毎日の、バッチまたは作業に関連した)に加えて、自己点検活動を、以下のような制御措置を対象としたより広範なレビューに拡大して実施すべきである。

- 患者を保護するという観点から、優れたデータ管理の実践を従業員が継続的に理解しているかどうか、また、品質と問題を隠さずに報告することを重視した職場環境が維持されているかどうかの確認(例えば、優れたデータ管理の原則と期待事項に関する継続的な教育訓練のレビューによる)。

- 報告されたデータや結果が生データと一致しているかどうかを確認すること。これによって、(リスクに基づく理由付けがなされた上で)日常のデータ検証チェックに含まれていないデータや過去に検証されたデータのサンプルを検討し、日常的なプロセスの継続的な有効性を確保することができる。

- GMP/GDP活動に関連する情報が正確に報告されていることを確認するための、コンピュータシステムのログや監査証跡のリスクベースのサンプル。これは、日常のコンピュータ化システムのデータが手動でレビューされている場合や、検証された「例外報告書」4によってレビューされている場合に関連する。

- データガバナンスの有効性の指標ともなる品質システム指標(すなわち、傾向)のレビュー。

5.6.3 データガバナンスシステムの効果的なレビューは、企業の行動と組織的・技術的制御との相互作用の重要性に関する理解がなされていることを実証する。レビューの結果は、上級管理者に伝えられ、データインテグリティの残存リスクの評価に使用されるべきである。

6 ORGANISATIONAL INFLUENCES ON SUCCESSFUL DATA INTEGRITY MANAGEMENT / データインテグリティマネジメントの成功に組織が与える影響

6.1 General / 一般事項

6.1.1 組織の行動に関する査察の不備について報告するのは不適切、あるいは不可能かもしれない。(i)データの修正、削除、または改ざんを行う動機や、(ii)データの完全性を確保するために設計された手続的制御の有効性に対して、行動がどのような影響を与えるかを理解すれば、査察官はリスクに関する有用な指標を得て、それについてさらに調査を行うことができる。

6.1.2 査察官は、文化が組織の行動に与える影響に敏感でなければならず、本セクションに記載されている原則を適切に適用しなければならない。効果的な「品質文化」とデータガバナンスは、場所によってその実施形態が異なるかもしれない。しかし、文化的なアプローチがデータインテグリティの懸念につながっていることが明らかな場合、査察官は、これらの懸念を効果的かつ客観的に組織に報告し、是正されるようにすべきである。

6.1.3 文化に応じて、組織は以下のようなやり方で管理される。

- 開放的(上層部に対して部下が異議を唱えることができ、組織的または個人的な失敗を全て報告することが業務上、期待されている場合)。
- 閉鎖的(失敗の報告や階層への異議申し立てが文化的に困難である場合)。

6.1.4 「開放的」な文化における優れたデータガバナンスは、医薬品品質システムを通じて問題を特定し報告する権限に従業員に与えることによって促進される。「閉鎖的」な文化では、望ましくない情報を伝達することに社会的障壁があるので、同等の管理レベルを達成するためには、監視および二次レビューをより重視する必要があるだろう。このような状況では、上級管理者への内密のエスカレーション（報告して、対応を委ねる）プロセスを利用できることも重要であり、これらの取り決めは、報告を行うことが、上級管理者によって積極的に支持され、奨励されていることを明確に示すべきである。

6.1.5 データインテグリティに関する経営者の知識と理解の度合いは、組織のデータインテグリティマネジメントの成功に影響を与える。経営者は、データインテグリティの欠如を発生するのを防ぎ、万一発生した場合にはそれを検知するという、法的および道徳的な義務（すなわち責務と権限）を認識しなければならない。経営者は、紙のシステムおよびコンピュータ化システム（ハイブリッドシステムと電子システムの両方）のワークフローのデータインテグリティリスクについて、十分な可視性と理解を持つべきである。

6.1.6 データの完全性の欠如は、不正行為や改ざんに限らず、意図しないものであってもリスクとなり得る。データの信頼性が損なわれる可能性は、適切な管理手段を実施するために特定し理解すべきリスクである(セクション5.3～5.5参照)。直接的な管理手段は通常、文書化された方針や手順の形をとるが、従業員の行動に対する間接的な影響(不当な圧力、工程能力を超える生産性へのインセンティブ、データを危険にさらす機会、従業員による否定的行動の合理化など)についても理解し、対処する必要がある。

6.1.7 データインテグリティの侵害は、いつでも、どの従業員によっても発生する可能性があるため、管理者は、問題の検出に注意を払い、欠如が見つかった場合にはその理由を理解して、問題の調査と是正・予防措置を実施できるようにする必要がある。

6.1.8 データインテグリティの欠如は、患者の安全に直接影響を与え、組織とその製品に対する信頼性を損なうなど、様々な利害関係者（患者、規制当局、顧客）に影響を与える結果となる。このような結果を従業員が認識し、理解することは、品質を優先する環境を醸成するのに役立つ。

6.1.9 経営者は、データインテグリティの侵害を防止、検出、評価および是正するための管理手段を確立するとともに、それらの管理手段がデータインテグリティを保証するために意図されたとおりに機能していることを検証するものとする。セクション6.2から6.7では、データインテグリティを成功させるために経営者が取り組むべき主要項目の概要を示している。

6.1.10 上級管理者は、適切な組織文化および行動（セクション6）と、データの重要性、データのリスクおよびデータのライフサイクルの理解との組み合わせの必要性を含め、効果的なデータガバナンスの実践に対する適切なレベルの理解とコミットメントを持つ必要がある。また、失敗や改善の機会を報告する権限を保証するような方法で、組織内のすべての階層の人々に対して、期待される事柄を伝えている証拠が必要になる。これにより、データを改ざん、変更、または削除する動機が減少する。

6.2 Policies related to organizational values, quality, staff conduct and ethics／組織の価値観、品質、従業員の行動および倫理に関する方針

6.2.1 従業員の行動、品質へのコミットメント、組織の価値観および倫理に対する適切な期待事項は、組織全体に明確に伝達されるものとし、適切な品質文化の実施および維持を支援するために方針が利用できるものとする。方針は、品質に関する経営者の哲学を反映すべきであり、すべての個人が患者の安全と製品の品質を確保することに責任と説明責任を持つ、信頼の環境を構築する意図で作成されるべきである。

6.2.2 経営者は、従業員に対して、データ品質の確保における従業員自らの役割の重要性、および製品品質の保証と患者の安全性の保護に対する従業員自らの活動の影響を認識させるものとする。

6.2.3 方針においては、正直さなどの倫理的行動が期待されていることを明確に定めるものとする。このことは、すべての従業員に伝達され、よく理解されるべきである。この伝達は、要件を知らせることに限定して行うべきではなく、なぜその要件が設定されたのか、および要件を満たせなかった場合の結果も知らせるべきである。

6.2.4 意図的なデータの改ざん、不正な変更、データの破壊など、データの品質を損なう望ましくない行動には、速やかに対処するものとする。望ましくない行動および態度の例は、会社の方針において文書化すべきである。望ましくない行動への対応措置を文書化すべきである。ただし、(懲戒処分などの)対応措置が、特定されたデータの完全性の問題に関するその後の調査を妨げないように注意する必要がある。例えば、厳罰が与えられる場合、他の従業員が調査に価値のある情報を開示するのを妨げる可能性がある。

6.2.5 データ管理および完全性に関する優れた実践に適合した行動を示すことは、積極的に奨励され、適切に認識されるべきである。

6.2.6 会社の方針および手順に裏付けられた内密のエスカレーションプログラムが存在し、方針に反する可能性がある事例を上級管理者に知らせることを従業員に奨励するものとする(知らせることによって、情報提供者／従業員が影響を被ることはない)。上級管理者による方針違反の可能性も認識されるべきであり、そのような場合に適切に報告を行うためのしくみも利用可能であるべきである。

6.2.7 可能であれば、経営者は企業方針の意図と要件をデフォルトで(既定的に)維持する制御機能を備えたシステムを導入すべきである。

6.3 Quality culture／品質文化

6.3.1 経営者は、透明で開放的な職場環境(すなわち品質文化)の構築を目指すものとする。これは、データの信頼性に関する潜在的な問題を含め、失敗やミスを自由に伝えることを従業員に奨励し、是正・予防措置を講じることができる環境である。組織の報告体制は、すべての階層の人々との間の情報の流れを可能にするものでなければならない。

6.3.2 データの品質と完全性を保証するための品質文化の構築に貢献するのは、経営者、チームリーダー、品質担当者、および全ての従業員が一貫して示す価値観、信念、考え方、および行動の集合体である。

6.3.3 経営者は以下の方法により品質文化を醸成することができる。

- 期待される事柄が確実に認識され、理解されるようにすること(価値・倫理規範、行動規範などによって)。
- 模範を示して導くこと。経営者は、自らが期待する行動を示すべきである。
- 行動と決定(特に委任された活動)に責任を持つこと。
- 事業の運営に継続的かつ積極的に関与すること。
- 従業員にプレッシャーを与える限界値を考慮しつつ、現実的な期待値を設定すること。
- 業務上の要求と期待に応えるために、適切な技術的および人的資源を割り当てること。
- データの完全性を確保するための良好な文化的態度を促進するような、公平で公正な結果と報酬を実施すること。
- 規制の動向を把握し、「学んだ教訓」を組織に適用すること。

6.4 Modernizing the Pharmaceutical Quality System／医薬品品質システムの近代化

6.4.1 現行の医薬品品質システムに近代的な品質リスクマネジメントの原則および優れたデータマネジメントの実践を適用することは、複雑なデータの生成に伴う課題に対応するためのシステムの近代化に役立つ。

6.4.2 企業の医薬品品質システムは、データの完全性の欠如につながる可能性のあるシステムまたはプロセスの弱点を防止、検出、修正できるものとする。企業は、データのライフサイクルを把握し、生成されるデータが有効かつ完全に信頼できるものとなるように、適切な管理手段と手順を統合するべきである。具体的には、以下の分野において、このような管理手段や手順の変更が必要となる。

- 品質リスクマネジメント。 - 調査プログラム。 - データレビューの慣行(セクション9)。
- コンピュータ化されたシステムのバリデーション。 - ITインフラ、サービス、セキュリティ(物理的および仮想的)。 - ベンダー／請負業者の管理 - 教育訓練プログラム(データガバナンスに対する自社のアプローチおよびデータガバナンスSOPを含める)。
- 分散型／クラウド型のデータ保管、処理、および転送活動を含む、作成済み記録の保管、処理、転送、および検索。
- データの完全性に関する期待に応えるように設計された要件(例:ユーザー要求仕様書(URS))を組み込んだGMP/GDP重要機器およびITインフラストラクチャの購入に関する適切な監督(セクション9.2参照)。
- 自己点検プログラム(データの品質および完全性を点検対象に含める)、および
- 業績評価指標(品質尺度(quality metrics))と上級管理者への報告。

6.5 Regular management review of performance indicators (including quality metrics)／業績評価指標(品質尺度を含む)の定期的なマネジメントレビュー

6.5.1 データの完全性に関連するものを含め、業績評価指標の定期的なマネジメントレビューを行うものとし、それによって重要な問題を特定し、上位者の指示を仰ぎ、タイムリーに対処する。重要業績評価指標(KPI)を選択する際には、データの完全性が軽視される文化を不用意に生まないように注意する必要がある。

6.5.2 品質部門の責任者は、上級管理者が高い意識を持って、問題に対処するためのリソースを割り当てることができるよう、リスクを直接伝えるために、上級管理者に直接アクセスすることができるものとする。

6.5.3 経営者は、独立した専門家に、自社のシステムおよび管理手段の有効性を定期的に検証させることができる。

6.6 Resource allocation／資源(リソース)の配分

6.6.1 経営者は、優れたデータインテグリティマネジメントを支援し維持するために、適切なリソースを割り当て、データ生成および記録保管の担当者の作業量やプレッシャーによって、エラーの可能性やデータインテグリティを意図的に損なう機会が増えることがないようにするものとする。

6.6.2 組織の業務に見合った十分な数の人員を、品質および管理の監督、ITサポート、調査の実施、教育訓練プログラムの管理のために配置すべきである。

6.6.3 問題となっているデータの重要性に基づき、そのニーズに適した機器、ソフトウェア、およびハードウェアを購入するための規定があるべきである。企業は、ALCOA+5の原則へ

5 EMA guidance for GCP inspections conducted in the context of the Centralised Procedure

中央審査方式におけるGCP査察に関するEMAガイダンス

の遵守を向上させ、データの品質と完全性に関する弱点を緩和する技術的ソリューションを導入すべきである。

6.6.4 従業員は、適切な職務分掌の下で、優れた文書化の実践 (GdocPs) の重要性を含め、各自の職務に対する資格認定と訓練を受けるものとする。電子データレビューなどの重要な手順に関する教育訓練については、その効果を示す証拠があるべきである。優れたデータマネジメントの実践という概念は、ITやエンジニアリングなどの分野を含め、GMP/GDPにおいて役割を果たすすべての機能部門に適用される。

6.6.5 データの品質と完全性については、誰もが熟知しているべきであるが、様々な階層のデータ品質専門家 (SME、監督者、チームリーダー) に、調査の実施／支援、システムギャップの特定、改善の実施の推進のために協力するよう求めてもよい。

6.6.6 データ管理者など、優れたデータマネジメントに関連する組織内の新しい役割の導入が検討されてもよい。

6.7 Dealing with data integrity issues found internally / 社内で発見されたデータインテグリティ問題への対応

6.7.1 データインテグリティの欠如が発見された場合は、医薬品品質システムに従い、逸脱と同様に対処するものとする。問題の程度およびその根本原因を判断し、問題を完全に修正し、予防措置を実施することが重要である。これには、追加の専門知識や見解を得るために第三者を利用することも含まれ、システムの弱点を特定するためにギャップアセスメントを行うこともある。

6.7.2 患者の安全および製品品質への影響を考慮する場合、導き出された結論は確かな科学的証拠によって裏付けられたものとする。

6.7.3 是正措置には製品リコール、顧客への通知、規制当局への報告が含まれる。是正処置、是正処置計画およびその実施は記録され、監視されるものとする。

6.7.4 Further guidance may be found in section 12 of this guide.

6.7.4 このガイドのセクション12には、さらにガイダンスが記載されている。

7 GENERAL DATA INTEGRITY PRINCIPLES AND ENABLERS / 一般的なデータインテグリティの原則と実現手段

7.1 医薬品品質システムは、原薬および医薬品のライフサイクルの様々な段階を通じて実施されるべきであり、科学およびリスクベースのアプローチの使用を奨励すべきである。

7.2 十分な情報に基づいた意思決定を行い、情報の信頼性を確認するためには、その意思決定について情報を提供した事象又は行為を十分に文書化する必要がある。このように、優れた文書化の実践は、データの完全性を確保するための鍵であり、適切に設計された医薬品品質システム(セクション6で説明)の基本的な部分である。

7.3 GdocPsの適用は、データの記録に使用される媒体(すなわち物理的記録であるか電子的記録であるか)によって異なる場合があるが、原則はどちらにも適用できる。このセクションでは、これらの重要な原則を紹介し、次のセクション(8と9)では、紙ベースと電子ベースの両方の記録管理における文書化に関連して、これらの原則について詳説する。

7.4 GdocPs のいくつかの重要な概念は、ALCOA (Attributable: 帰属性、Legible: 判読性、Contemporaneous: 同時性、Original: 原本性、Accurate: 正確性) という頭字語にま

とめられている。次のような属性を加えることもできる。Complete: 完全性、Consistent: 一貫性、Enduring: 永続性、Available: 利用可能性 (ALCOA+6)。これらの期待事項により、イベントが適切に文書化され、そのデータが十分な情報に基づいた意思決定に使用されることが保証される。

7.5 Basic data integrity principles applicable to both paper and electronic systems (i.e. ALCOA +) / 紙のシステムと電子システムの両方に適用される基本的なデータインテグリティの原則(すなわちALCOA +)

データインテグリティの属性 要件

帰属性

記録されたタスクを実行した個人またはコンピュータ化されたシステムを特定でき、そのタスクがいつ実行されたのかを特定できなければならない。これは、誰がいつ、何のために変更を行ったのかを知ることが重要な、修正、削除、変更など、記録に加えられた変更にも適用される。

判読性

すべての記録は判読可能でなければならない。つまり、情報は、理解可能で有用であるためには、読みやすく、明確でなければならない。これは、オリジナルの記録や記入事項を含め、完全とみなされることが求められるすべての情報に適用される。電子データの「動的」な性質(検索、照会、傾向分析などが可能であること)が記録の内容と意味にとって重要である場合、適切なアプリケーションを使用したデータとの相互作用(インタラクション)が可能であることが記録の「利用可能性」にとって重要である。

同時性

行動や事象、決定の証拠は、それらが行われたときに記録されなければならない。この文書は、何が行われたか、何が決定されたか、そしてその理由、すなわちその時の決定に何が影響したかを正確に証明するものでなければならない。

原本性

オリジナルの記録とは、紙に記録されているか(静的)、電子的に記録されているか(システムの複雑さにもよるが、通常は動的)を問わず、最初に取得された情報と表現することができる。もともと動的な状態で取得された情報は、その後もその状態で利用可能でなければならない。

正確性

記録が正確であるためには、事実を忠実に表現している必要がある。記録の正確性の確保は、強固な医薬品品質システムの多くの要素によって達成される。これには次のようなものがある。

- 適格性評価、校正、メンテナンス、コンピュータバリデーションなどの機器関連要素
- 手続上の要求事項の遵守を確認するためのデータレビュー手順を含む、行動と行為を制御するための方針と手順
- 根本原因分析、影響評価、CAPAを含む逸脱管理
- 訓練を受けた有資格者で、確立された手順に従い、自らの行動と決定を文書化することの重要性を理解している者。

これらの要素を組み合わせることで、製品の品質に関する重要な意思決定に使用される科学的データを含む情報の正確性を確保することを目的としている。

完全性

ある事象を理解しようとする際には、その事象を再現するのに重要となる情報はすべて重要になる。情報が失われたり削除されたりしないことが重要である。ある情報集合が完全であると見なされるために必要な詳細度のレベルは、その情報の重要性に依存する(セクション5.4データの重要性参照)。電子的に生成されたデータの完全な記録には、関連するメタデータ(データについてのデータ、つまりデータの付帯情報)が含まれる(セクション9参照)。

一貫性

情報は、定義された一貫性を持つ論理的な方法で作成、処理、保存されなければならない。これには、データの管理や標準化に役立つ方針や手順が含まれる(例:時系列の順序、日付の形式、測定単位、数字の丸め方、有効数字など)。

永続性

記録は、それが必要とされる可能性のある全期間にわたって存在するような方法で保管されなければならない。これは、記録保存期間中、消去不能で/耐久性のある記録として、そのままの状態アクセス可能である必要があることを意味する。

利用可能性

記録は、必要とされる保存期間中、いつでも閲覧できるようにしておく必要がある。また、日常的な出荷判定、調査、傾向分析、年次報告書、監査、査察などの目的で、記録を閲覧する責任のあるすべての該当する担当者にとって、読みやすい形式で、かつアクセス可能であるようにしておく必要がある。

7.6 これらの要素が、医薬品品質システムの他の支援要素とともに、GMPおよびGDP関連活動のすべての適用領域に適切に適用されるならば、医薬品に関する重要な決定を行うために使用される情報の信頼性は十分に保証されるはずである。

7.7 True copies / 真正コピー

7.7.1 オリジナルの紙の記録（例：分析サマリーレポート、バリデーションレポートなど）のコピーは、一般的に、例えば異なる場所で活動する企業間のコミュニケーションの目的では非常に有用である。これらの記録は、そのライフサイクルにわたって管理するものとし、別のサイト（関連会社、請負業者など）から受け取ったデータについては、必要に応じて「真正コピー」として維持するか、または「真正コピー」の要件を満たさない場合には「サマリーレポート」（例：複雑な分析データの要約）として使用するものとする。

7.7.2 静的な記録が元のデータの完全性を維持することが正当化できる場合、電子的手段で生成された生データを許容可能な紙又はPDF形式で保存することが考えられる。しかしながら、データ保存プロセスにおいては、医薬品の品質のあらゆる側面に直接または間接的に影響を与えるすべての活動に関するすべてのデータ(メタデータを含む)を記録しなければならない(例えば、分析の記録には、生データ、メタデータ、関連する監査証跡および結果ファイル、各分析実行に固有のソフトウェア/システム構成設定、および特定の生データセットの再構築に必要なすべてのデータ処理実行(方法および監査証跡を含む)が含まれる)。

また、印刷された記録が正確に表現されていることを検証するための文書化された手段も必要となる。GMP/GDPに準拠した記録を実現するために、このアプローチに基づいて管理を行うのは、負担が大きいと思われる。

7.7.3 多くの電子記録は、データとのインタラクションを可能にするため、動的形式を保持することが重要である。データを動的な形式で保存することが、データの完全性や後の検証にとって重要な場合は、動的な形式で保存すべきである。データを動的形式で保存すべきかどうか、またどのくらいの期間保存すべきかを裏付け、理由付けるためには、リスクマネジメントの原則を利用すべきである。

7.7.4 受入サイトでは、これらの記録(真正コピー)は、紙または電子フォーマット(例:PDF)のいずれかで管理され、承認されたQA手順に従って管理されるものとする。

7.7.5 手書き又は電子署名の使用などの文書の真正性を容易に検証できる方法で、または真正コピーを作成するための検証済みのプロセスに従って作成された文書が、「真正コピー」として適切に認証されるよう、注意を払うものとする。

項目 「真正コピー」はどのようにして発行し、管理すべきか？

1. Creating a “true copy” of a paper document.

紙文書の「真正コピー」の作成。

真正コピーを発行する会社では、

- コピーする文書の原本を入手する。
- 原本の情報が失われないように、原本をコピーする。
- コピーされた文書の真正性を確認し、「真正コピー」として、新しいハードコピーに署名し、日付を記入する。

これで、この「真正コピー」を目的の受信者に送信することができる。

電子文書の「真正コピー」の作成。

電子記録の「真正コピー」は、必要なメタデータをすべて含めて、電子的手段(電子ファイルのコピー)で作成する必要がある。メタデータが失われる可能性がある場合、電子データのpdf版を作成することは禁止すべきである。

これで、この「真正コピー」を目的の受信者に送信することができる。

発行された全ての「真正コピー」(ソフトコピー/ハードコピー)の配布リストを維持すべきである。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・真正コピーの作成手順を確認し、作成方法が適切に管理されていることを確認する。
- ・発行された真正コピーがオリジナルの記録と同一(完全かつ正確)であることを確認する。コピーされた記録は、オリジナルの文書記録と照合し、スキャン画像の改ざんがないことを確認する。
- ・データの完全性を確保するために、スキャンまたは保存された記録が保護されていることを確認する。
- ・紙の記録をスキャンし、「真正コピー」の作成を確認した後
 - 真正コピーが顧客への送付などの配布目的で作成された場合(訳注: Where true copies are generated for distribution purposes, e.g. to be sent to a clientが原文では繰り返されていますが、誤りと思われます。)、スキャン画像の元となったオリジナル文書は、記録の所有者がそれぞれの保存期間中、保持する必要がある。
 - 真正コピーが文書の保管を支援するために作成された場合、スキャン画像が作成された元の記録文書の代わりに、そのコピーを保管することが可能な場合がある。

2. At the company who receives the true copy:

真正コピーを受け取った会社では、

- 紙版、スキャンされたコピー、または電子ファイルは、優れた文書管理の慣行に従って確認し、ファイルする。

文書には、それがオリジナルの記録ではなく真正コピーであることを明確に表示する必要がある。

記録をレビューする際の具体的チェックポイント

- ・受け取った記録がチェックされ、適切に保管されていることを確認する。
- ・「真正コピー」の真正性を検証するシステム(署名者が正しいことの確認など)を導入すること。

7.7.6「真正コピー」の作成と転送、およびデータインテグリティの管理に関する責任を取り扱うために、品質協定を設けるものとする。「真正コピー」の発行および管理のためのシステムは、そのプロセスが堅牢であり、データインテグリティの原則を満たしていることを保証するために、契約の委託者と受託者によって監査されるべきである。

7.8 Limitations of remote review of summary reports / サマリーレポートの遠隔レビューの限界

7.8.1 サマリーレポート内のデータの遠隔レビューは一般的に必要とされるものであるが、データの完全性を適切に管理するには、遠隔データレビューの限界を十分に理解する必要がある。

7.8.2 データのサマリーレポートは、物理的に離れた場所にある製造施設、医薬品市販承認取得者およびその他の利害関係者の間で提供されることが多い。しかし、重要な裏付けデータやメタデータが含まれていないことが多く、そのため元のデータをレビューすることができないという点で、サマリーレポートは本質的に限定された性質のものであることを認識する必要がある。

7.8.3 したがって、サマリーレポートはデータ移動のためのプロセスの一つの要素に過ぎないと考え、利害関係者および査察チームがサマリーレポートのデータのみ依存しないようにすることが重要である。

7.8.4 サマリーデータを受領する前に、サプライヤーの品質システムおよびデータインテグリティ原則の遵守への評価を確立するものとする。データインテグリティの原則を遵守しているかどうかを机上または同様の評価で決定することは、通常認められず、また不可能である。

7.8.4.1 外部機関については、品質リスクマネジメントの観点から重要と考えられる場合、これ(=データインテグリティの原則を遵守しているかどうか)を現地監査により決定するものとする。監査では、会社が作成したデータの信憑性を保証するものとし、サマリーデータや報告書を作成・配布するために使用されるメカニズムの審査を含むものとする。

7.8.4.2 サマリーデータが同一組織の異なる事業所間で配布されている場合、供給元の事業所(がデータインテグリティの原則を遵守しているかどうか)の評価は、別の手段(例:会社の手順書を遵守していることの証拠、内部監査報告書など)を用いて判断することができる。

7.8.5 サマリーデータは、合意された手順に従って作成され、供給元の事業所の権限を有する従業員によってレビューおよび承認されるものとする。サマリーには、サマリーが真正で正確である旨を記載し、権限を有する責任者(Authorized Person)が署名した宣言書を添付するものとする。サマリーレポートの作成、転送および検証のための取り決めは、品質/技術協定の中で取り扱われるべきである。

8 SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR PAPERBASED SYSTEMS／紙ベースのシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な考慮事項

／医薬品品質システムの構造および白紙の書式／テンプレート／記録の管理

8.1.1 紙ベースの文書を効果的に管理することは、GMP/GDPの重要な要素である。したがって、文書システムはGMP/GDPの要求事項を満たすように設計し、文書と記録がその完全性を維持するように効果的に管理されることを確実にする必要がある。

8.1.2 紙の記録は管理すべきであり、データのライフサイクルを通じて、帰属性、判読性、同時性、原本性と正確性、完全性、一貫した永続性(消去不能性/耐久性)、および利用可能性(ALCOA+)を維持しなければならない。

8.1.3 優れた文書化の実践および文書管理の取り決めに概説した手順が、医薬品品質システムに含まれていなければならない。これらの手順は、以下のようなデータのライフサイクルを通して、データの完全性を維持する方法を規定するものとする。

- ・マスター文書や手順書の作成、レビューおよび承認。
- ・データ(マスター、ログなど)を記録するために使用されるテンプレートの作成、配布および管理。
- ・記録に関する回収および災害復旧プロセス。
- ・日常使用するための文書の作業コピーの作成。特に、文書(SOPや白紙の書式など)のコピーは、管理された追跡可能な方法できるように、発行し、照合すること。
- ・紙ベースの文書への記入。個々の作業者の識別方法、データ入力形式、記録の修正、および正確性、真正性、完全性をチェックするために定期的なレビューを行うことを規定すること。
- ・記録のファイリング、検索、保管、アーカイブ、廃棄。

8.2 Importance of controlling records／記録を管理することの重要性

8.2.1 記録はGMP/GDPの運用に不可欠であり、そのため、以下を確保するための管理が必要である。

- ・実施された作業の証拠。
- ・GMP/GDP要求事項および会社の方針や手順、作業指示を遵守していることの証拠。
- ・医薬品品質システムの有効性。
- ・トレーサビリティ(追跡可能性)。
- ・プロセスの真正性と一貫性。
- ・製造された医薬品の品質属性が良好であることの証拠。
- ・苦情やリコールが発生した場合、調査目的で記録を使用する可能性がある。
- ・逸脱や検査不合格があった場合、効果的な調査の完了のために記録は不可欠である。

8.3 Generation, distribution and control of template records／テンプレート記録の作成、配布および管理

8.3.1 マスター文書の管理および制御は、誰かが「通常的手段」(すなわち、専門的な不正技術を必要としない手段)で記録を不適切に使用したり、改ざんしたりするリスクを、許容可能なレベルまで確実に低減するために必要である。記録されたデータのリスクと重要性を考慮し、品質リスクマネジメントのアプローチを用いて、以下に挙げる期待される事柄への対応がなされるべきである(セクション5.4、5.5参照)。

8.4 Expectations for the generation, distribution and control of record／記録の作成、配布および管理について期待されること

項目 作成

1. Expectation／期待されること

すべての文書は特有の識別子(バージョン番号を含む)を持ち、チェックされ、承認され、署名され、日付が記入されていること。

管理されていない文書の使用は、現場の手順によって禁止すること。紙切れなどを用いて一時的な記録を行うことは禁止すること。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・管理されていない文書は、追跡不可能な状態で、廃棄または破棄される可能性があるため重要なデータの漏れや損失の可能性が高まる。さらに管理されていない記録は重要なデータを正しく記録するように設計されていない可能性がある
- ・管理されていない記録は改ざんが容易である可能性がある。
- ・一時的な記録を行うと、データの漏れが発生する可能性があり、このような一時的なオリジナルの記録は、保存対象に指定されていない。
- ・管理されずに記録を作成することや、そのような記録にアクセスすることが可能な場合、発生した時点で事象が記録されない可能性がある。
- ・バージョン管理や発行の管理が行われていない場合、更新前の書式を使用するリスクがある。

2. Expectation／期待されること

文書は、データを手入力するための十分なスペースを設けたデザインであること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・データ入力のためのスペースが十分な大きさにない場合、手書きデータは不明瞭で判読不能となる可能性がある。
- ・文書は、コメントのための十分なスペースを設けたデザインとすべきである。例えば、転記ミスの場合には、作業者が間違った個所に線を引いて消し、イニシャルと日付を記入して、必要な説明を記入するのに十分なスペースが必要である。
- ・完全な文書化を実現するために文書のページを追加した場合には、追加したページの数と追加した旨を記録本体のページに明確に記録し、署名すること。
- ・すべての必要なデータを追加できるよう、文書フォーマットには十分なスペースを設けるべきである。また、記録用ではない、印刷されたページの裏面（訳注：recording on the reverse of printedが原文では繰り返されていますが、誤りと思われます。）に記録することを避けるなどの目的で、データを無造作に文書に記録してはならない。

3. Expectation／期待されること

文書はどのようなデータが入力されるかを明確に示すようなデザインであること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・曖昧な指示は一貫性のない/間違っただータの記録につながる可能性がある。

- ・優れたデザインは、すべての重要なデータが確実に記録され、記入内容が明確に、同時的かつ永続的に(消えないように/耐久性があるように)記入されることを保証する。

- ・また、重要なデータを不用意に省略してしまうリスクを最小限にするため、文書は、業務プロセスや関連するSOPと同じ順序で情報を記録するように構成されていること。

4. Expectation／期待されること

文書は、適切なバージョン管理が確実に行われるような方法で保管すること。

マスター文書には、不用意な使用を防ぐために色紙やインクを使用するなど、マスターとコピーを区別するための特徴的なマーキングを施すこと。

(電子形式の)マスター文書の無許可または不注意による変更を防止すること。

例えば、電子的に保存されたテンプレート記録については、以下の予防措置が講じられていること。

- マスターテンプレートへのアクセスを管理する。
- バージョンの作成と更新のためのプロセス管理の手段を明確に定め、実際に適用して検証する。
- マスター文書は、無許可による変更を防止するようなやり方で保存する。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・不適切な保管条件は、無許可による変更、期限切れ文書やドラフト文書の使用を可能にしたり、マスター文書の紛失を引き起したりする可能性がある。
- ・実施のプロセス、および必要に応じて実施前に適切な教育訓練を行うことによる効果的なコミュニケーションは、文書と同様に重要である。

項目 配布および管理

1. Expectations／期待されること

更新されたバージョンは、タイムリーに配布すること。

旧バージョンのマスター文書やファイルはアーカイブ化し、アクセスを制限すること。
発行済みで未使用の物理的文書はすべて回収し、照合するものとする。

品質部門が許可した場合、回収した文書コピーを破棄することができる。ただし、承認された文書のマスターコピーは保存すること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・旧バージョンが使用可能な場合、誤って使用してしまうリスクが考えられる。

2. Expectation／期待されること

文書の発行は、以下の管理手段を記載した手順書で管理すること。

- 誰がコピーを発行したか、いつ発行されたかの詳細。
- 承認された文書コピーを区別する明確な手段(例:セキュアスタンプ、作業エリアでは用いられていない紙のカラーコード、または他の適切なシステムを使用すること)。
- 最新の承認済みバージョンのみが使用可能であるようにすること。
- 発行された白紙の文書それぞれに特有の識別子(ユニークID)を割り当て、各文書の発行を登録簿に記録すること。
- 配布されたすべてのコピーに番号を付け(例:コピー 2/2)、製本されたものには発行ページに連番を付けること。
- 白紙のテンプレートを追加で発行する必要がある場合は、再発行に関する管理されたプロセスに従って、配布されたすべてのコピーを管理し、追加コピーが必要となった理由とその承認の事実を記録する必要がある(例:「オリジナルのテンプレート記録が破損したため」)。
- GMP/GDP上重要な白紙の書式(例:ワークシート、実験ノート、バッチ記録、管理記録)は、記録の正確性と完全性を保証するために、使用後に照合すべきである。
- 記録以外の文書(手順書など)のコピーが参照用にのみ印刷される場合、文書の作成時にタイムスタンプが押され、効力が短期間である旨が文書に記されていれば、照合は必ずしも必要ではない。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

- ・セキュリティ対策を行わない場合、テンプレート記録をコピーまたはスキャンした後に、データの書き換えや改ざんが行われるリスクがある(ユーザーは別のテンプレートコピーを使用することになる)。
- ・旧バージョンは、意図的にまたは誤って使用される可能性がある。
- ・異常なデータが入力された記入済みの記録が、新たに書き直されたテンプレートに置き換えられることが考えられる。
- ・すべての未使用の書式は、その所在を確認し、汚して破棄するか、安全なファイリングのために返却する必要がある。
- ・文書の参照用コピー(使用する場合)には、作成日、有効期間、および参照用であって正式なコピーではないことの明確な表示(例:「印刷時に管理されていない」との表示)があることを確認する。

8.4.1 承認された全てのマスター文書(SOP、書式、テンプレートおよび記録)の索引を医薬品品質システムに含めて、管理するものとする。この索引には、テンプレート記録の種類ごとに、少なくとも次の情報が記載されていなければならない。タイトル、バージョン番号を含む識別子、場所(例:文書データベース、発効日、次回レビュー日など)。

8.5.1 記録は、作業者がその場で利用できるものとし、これらの記録を管理するために適切な管理手段が講じられているものとする。これらの管理は、記録の損傷または紛失のリスクを最小化し、データの完全性を確保するために実施されるべきである。必要に応じて、記録が汚れないように(例:何かの物質で濡れたり、しみが付いたりしないように)保護する方策を講じるべきである。

8.5.2 記録は、これらのエリアにおいて、決められた者またはプロセスにより、手順書に従って適切に管理されるものとする。

8.6 Filling out records／記録の記入

8.6.1 記録が適切に記入されていることを保証するために、以下の表に示す項目を管理するものとする。

項目 記録の記入

1. Expectations／期待されること

手書きの記入は、記入される作業を実行した人が行うこと7。

文書内の未使用の空欄は無効にし(例:斜線で抹消する)、日付を記入し、署名する
手書きの記入は、明瞭で読みやすい文字で行うこと。

日付欄の記入は、現場で定義された曖昧でない形式で行うこと。例:日/月/年または月/日/年。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・同一人物が記入したものについては、筆跡が一貫していることを確認する。
- ・記入内容が読みやすく明確であること(曖昧さがなく、「同上」を意味する「"」マークなど、一般的でない記号や略語が含まれていないこと)を確認する。
- ・記録されたデータが完全であるかどうかを確認する。
- ・記録のページ番号が正しいこと、およびすべてのページが存在することを確認する

作業に関連する記録は、その場で完了すること8。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・ 記録の使用場所のすぐ近くに、記録があることを確認する。すなわち、査察官は、作業の現場において、逐次的な記録が可能であることを期待するはずである。記録用紙が使用場所で利用できなければ、作業者は、発生時に記録をつけることができない。

3. Expectation／期待されること

記録は永続的な(消えない)ものであること。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- 記録が消すことのできないインクで書かれており、(保存期間中に)にじんだり薄れたりしないことを確認する。
- 記録が、ペンを使う前に鉛筆で記入されていないこと(上書きされていないこと)を確認する。
- なお、システムから出力された紙の中には、感熱紙のように時間の経過とともに色あせてしまうものもある。これらについては、消えない署名と日付の入った真正コピーを作成して、保管する必要がある。

4. Expectation／期待されること

記録には、作成者に帰属する一意の識別手段を用いて署名し、日付を記入すること。

期待を満たさないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

- ・ 管理された最新の署名とイニシャルのログ(登録簿)があり、標準化された印刷された文字だけでなく、一意的な例が使用されていることを確認する。
- ・ すべての重要な入力項目に署名と日付が入っていることを確認する。特に、複数の段階を経て、時間をかけて行われるプロセスについては、ページやプロセスの最後だけに署名がされているのではないことを確認する。
- ・ 個人の印鑑の使用は一般的に推奨されていないが、使用する場合には、印鑑のアクセス管理をする必要がある。ある個人とその個人の印鑑との間のトレーサビリティ(追跡可能性)を明確に示すログがあるべきである。個人の印鑑の使用は、(所有者が)日付を記入することで、許容される。

8.7 Making corrections on records／記録の修正

記録の修正は、完全なトレーサビリティが維持されるような方法で行わなければならない。

項目 記録はどのように修正すべきか？

1 Expectation／期待されること

変更すべき箇所は一本の線で消すこと。

必要に応じて、訂正の理由を明確に記録し、重大な場合は検証すること。

変更した箇所にイニシャルと日付を入れること。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・元のデータが判読可能であり、不明瞭でないことを確認する(例:修正液の使用によって不明瞭になっていないこと、上書きは許されない)。
- ・重要な記録データの記入に変更が加えられた場合は、変更の正当な理由が記録されているか、また、変更の裏付けとなる証拠があるかを確認する。
- ・記録に説明のつかない記号や記入がないか確認する。

2. Expectation／期待されること

訂正は消せないインクで行うこと。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- 記入された内容は、消せないインクで書かれており、(保存期間中に)にじんだり薄れたりしないことを確認する。
- 記録が、ペンを使う前に鉛筆で記入されていないこと(上書きされていないこと)を確認する。

8.8 Verification of records (secondary checks)／記録の検証(二次チェック)

項目 いつ、だれが記録を検証すべきか？

1. Expectation／期待されること

バッチ記録内の重要工程などの重要な工程の記録は、

- 作業が発生した時に独立した決められた者が立ち会い、記録をレビューし、

- 品質部門に送付する前に、製造部門内の承認された者がレビューし

- 製造されたバッチの出荷または配送前に、品質部門(例:権限を有する責任者(Authorised Person)/有資格者(Qualified Person))がレビューし、承認すること。

重要でない工程のバッチ製造記録は、通常、承認された手順に従って、製造担当者がレビューする。

検査工程の試験記録も、試験が完了した後に、決められた担当者(例:第二分析担当者)によってレビューされるべきである。レビュー担当者は、データインテグリティの原則に従って、すべての記入事項、重要な計算を確認し、試験結果の信頼性について適切な評価を行うことが期待される。

重要な試験の解釈を一人で行う場合(例:寒天プレート上の微生物コロニーの記録)は、追加の管理を検討すべきである。リスクマネジメントの原則に基づき、二次レビューが必要となる場合がある。場合によっては、このレビューをリアルタイムで行う必要があるかもしれない。データの写真画像を撮影して保存するなどの、重要なデータを検証するための適切な電子的手段は、代替手段として容認される場合がある。

この検証は、製造に関連する作業および活動を行った後に実施し、適切な人物が署名またはイニシャル、および日付を記入すること。

書面による文書のレビューのプロセスを記述したその製造所のローカルSOPが作成されていることが望ましい。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- 加工エリア内での製造記録の取り扱いプロセスを検証し、その記録に関連した作業の担当者が作業を行う際に、すぐに利用できるようになっていることを確認する。
- 加工中に行われる二次チェックが、適切な資格を持った独立した人物(製造監督者やQAなど)によって行われたことを確認する。
- 作業の完了後、製造担当者、品質保証担当者の順で文書がレビューされたことを確認する。

2. Expectation／期待されること

現行の(承認された)テンプレートを使用してすべての欄が正しく記入されていること、およびデータが受入基準と厳格に比較されていることを確認する。セクション8.6の項目 1、2、3、4、および セクション8.7の項目 1、2 を確認する。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・ 査察官は、手書きデータのレビューに関する会社の手順を確認し、プロセスの妥当性を判断する。
- ・ 二次チェックの必要性和範囲は、生成されるデータの重要性に基づき、品質リスクマネジメントの原則に基づくものとする。
- ・ データの二次レビューには、使用された計算の検証が含まれていることを確認する。
- ・ 元のデータ(可能な場合)を見て、正しいデータが計算のために転記されたことを確認する。

8.9 Direct print-outs from electronic systems／電子システムから直接印刷されたもの

8.9.1 天秤、pHメーター、またはデータを保存しない単純な処理装置などの非常に単純な電子システムは、直接印刷された紙の記録を生成する。このようなタイプのシステムや記録では、(再)処理や電子的な日付／時間スタンプの変更によってデータの表示に影響を与える機会が限られている。このような状況では、記録の原本に、記録を作成した人の署名と日付を入れ、サンプルID、バッチ番号などのトレーサビリティを確保するための情報を記録するのがよい。これらのオリジナルの記録は、バッチ処理または試験の記録に添付するものとする。

8.9.2 これらの記録が永続的なものとなるように配慮するものとする(セクション8.6.1参照)。

8.10 Document retention (Identifying record retention requirements and archiving records)／文書の保存(記録保存要件の特定と記録のアーカイブ化)

8.10.1 各種の記録の保存期間は、(最低限)GMP/GDP 要求事項で指定された期間を満たすものとする。地域または国の他の法令がより長い保存期間を規定している場合は、それを考慮するものとする。

8.10.2 記録は、社内で保管することもできるし、品質協定に基づいて外部の保管サービスを利用することもできる。この場合、データセンターの所在地が特定されている必要がある。保管システム／設備／サービスが適切であること、および残存リスクが把握されていることを実証するために、リスク評価を行う用意がなければならない。

項目 記録はどこで、どのようにアーカイブ化されるべきか？

1. Expectation／期待されること

記録をアーカイブ化するためのさまざまな手順（保管ボックスの識別、ボックスごとの記録のリスト、保存期間、保管場所など）を記述したシステムがあること。

記録の保管、アクセス、回収の管理についての指示があること。

GMP/GDPに関連するすべての記録が、GMP/GDPの要件を満たす期間、確実に保管されるようにするシステムがあること。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- ・ 保管された記録を検索するために導入されたシステムが効果的であり、追跡可能であることを確認する。
- ・ 記録が整然と保管されているか、
および容易に識別可能であることを確認する。
- ・ 記録が定められた場所に保管されており、適切に保護されていることを確認する。
- ・ 保存された記録の完全性を確保するために、保管された文書へのアクセスが許可された担当者に制限されていることを確認する。
- ・ 記録へのアクセスと返却の記録があるかどうかを確認する。
- ・ 使用される保管方法は、必要なときに文書を効率的に取り出せるものでなければならない。

2. Expectation／期待されること

すべての品質記録のハードコピーは、以下に従って保管すべきである。

- 簡単に追跡でき、検索できるような方法、および
- 記録の保存期間中の耐久性を確保できるような方法で、
- 損傷や紛失を防げる安全な場所に保管する。

記録をレビューする際の具体的なチェックポイント

- 外部委託されたアーカイブ保管業務について、品質協定が締結されているか、保管場所が監査されているかを確認する。
- 文書がアーカイブとして保存される期間中も読みやすく、利用可能であることを保証するために、何らかの評価が行われていることを確認する。
- 印刷物が永久的でない(例:熱転写紙)場合は、検証された(「真正の」)コピーが保管されていること。
- 使用されている保管方法が、必要なときに文書を効率的に取り出せるかものかどうかを検証する。

8.11 Disposal of original records or true copies／オリジナルの記録や真正コピーの廃棄

8.11.1決められた保存期間後に、正しいオリジナルの記録や真正コピーが確実に廃棄されるようにするため、記録の廃棄について文書化されたプロセスを構築されているべきである。このシステムでは、現行の記録が誤って破棄されたり、歴史的な記録が誤って現行の記録の流れに戻されたり(歴史的な記録が現行の記録と混同／混合されるなど)することがないようにするものとする。

8.11.2使われなくなった記録が、現地のやり方に従って、適切かつタイムリーにアーカイブ化または廃棄されていることを実証する記録簿／登録簿がなければならない。

8.11.3 誤った文書を削除するリスクを低減するための対策が講じられているべきである。記録の廃棄を許可するアクセス権は管理され、少数の者に限定されている。

9 SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR COMPUTERISED SYSTEMS / コンピュータ化されたシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な考慮事項

9.1.1 企業は、多くの業務活動を支援するために、多種多様なコンピュータ化システムを使用している。これらは、単純な独立システムから大規模な統合された複雑なシステムまで多岐にわたっており、その多くが製造される製品の品質に影響を与えている。すべてのコンピュータ化システムを十分に評価・管理し、GMP10およびGDP11の要求事項に従って管理することは、各規制対象企業の責任である。

9.1.2 組織は利用しているコンピュータ化システムの性質および範囲を十分に認識し、各システム、その意図された使用および機能、ならびに操作される可能性のあるデータインテグリティリスクや脆弱性を説明する評価を実施するものとする。特に、製品の品質に関わるコンピュータ化システムおよび関連データの重要性を判断することに重点を置くべきである。

9.1.3 製品の品質に影響を与える可能性のある全てのコンピュータ化システムは、偶発的又は意図的な操作、変更、またはデータの品質と完全性に影響を与える可能性のあるその他の活動からシステムが確実に保護されるように設計された医薬品品質システムの下で効果的に管理されるものとする。

9.1.5.2 メタデータの取り扱いにおいては、一部のメタデータは事象の再現において不可欠であり(例:ユーザー識別、時間、重要工程パラメータ、測定単位)、それらは完全に捕捉して管理すべき「関連するメタデータ」とみなされる。しかし、システムエラーのログや重要でないシステムチェックなどの重要でないメタデータは、(完全な捕捉や管理を行わないことが)リスクマネジメントにより正当化される場合には、完全な捕捉と管理を必要としない。

9.1.6 データの脆弱性やリスクを判断する際には、コンピュータ化されたシステムを、業務プロセス内での用途を考慮して検討することが重要である。例えば、統合されたコンピュータインターフェースを利用する分析方法によって生成された結果の完全性は、試料の準備、システムへの試料重量の入力、データを生成するためのシステムの使用、およびそのデータを使用した最終結果の処理/記録によって影響を受ける。データフローマップの作成と評価は、コンピュータ化されたシステム、特にインターフェース化されたシステムのリスクと脆弱性を理解するのに役立つものと思われる。

9.1.7 システムやソフトウェアに組み込まれている固有のデータインテグリティ管理手段、特に現代のデータ管理要件を満たすように設計されたより近代的なシステムよりも悪用されやすいものについて、考慮するものとする。脆弱性を持つ可能性のあるシステムの例としては、手動記録システム、旧式のセキュリティ対策が施された古い電子システム、ネットワーク化されていない電子システム、ファイアウォール(外部からの不正アクセスからネットワークを守るしくみ)や侵入検知・防止システムなどの使用による追加のネットワークセキュリティ保護を必要とするシステムなどがある。

9.1.8 コンピュータ化されたシステムの査察において、査察官は評価の際に被査察企業の専門知識を活用することが推奨される。企業の代表者に、アクセスとナビゲーションを容易にするよう依頼・指示することは、システムの査察の助けになる。

9.1.9 このガイダンスは、コンピュータ化されたシステムにおけるデータインテグリティに関する具体的な考慮事項を提供することを意図している。コンピュータ化システムに関する優れた実践に関する更なるガイダンスは、PIC/Sの規制対象の「GxP」環境におけるコンピュータ化システムに関する優れた実践(PI 011)に記載されている。

9.1.10 ここに記載された原則は、コンピュータ化システムの提供を外部に委託する場合にも同様に適用される。このような場合、規制対象企業は、外部委託されたサービスがGMP/GDPの要求事項に従って管理・評価されていること、また、適切なデータ管理や完全性の管理を双方が理解し、効果的に実施していることを保証する責任を有する。

9.2 Qualification and validation of computerized systems / コンピュータ化システムの適格性確認およびバリデーション

9.2.1 コンピュータ化システムの適格性確認およびバリデーションは、関連するGMP/GDPガイドラインに従って実施するものとする。コンピュータ化システムにおいて優れたデータガバナンスが実践されるようにするための、具体的な期待事項を下表に明記する。

9.2.2 バリデーションだけでは、生成された記録が必ずしも適切に保護されていることを保証するものではなく、バリデーションされたシステムは偶発的または悪意のある手段による損失や改ざんに対して脆弱である可能性がある。従って、バリデーションは、適切な管理および物理的制御、ならびにユーザーの教育訓練によって補完されるべきである。

9.3 Validation and Maintenance／バリデーションとメンテナンス

項目：システムのバリデーションとメンテナンス

1. Expectation／期待されること

規制対象企業は、システム調達初期段階、およびシステムとデータのライフサイクル全体を通じて、データ管理と完全性の要件が考慮されていることを保証するために、適切な管理を文書化し、実施しなければならない。規制対象となるユーザーに対しては、機能仕様書(FS)やユーザー要求仕様書(URS)において、データ管理および完全性の要件を適切に取り扱うべきである。

GMP/GDPに不可欠な機器を購入する際には、購入前にデータインテグリティの管理についてシステムが適切に評価されていることを確認するため、特に注意を払う必要がある。

レガシーシステム(使用中の既存システム)は、既存のシステム構成や機能が、適切なデータ管理と完全性の実践に従ったデータの適切な管理を可能にするかどうかを判断するために評価すべきである。これらのシステムの機能または設計が適切なレベルの管理を提供しない場合、追加の管理を検討し、実施する必要がある。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

DI要件の検討が不十分な場合、データ管理・完全性に関する期待を満たすために必要な基本機能を含まないソフトウェアシステムを購入してしまう可能性がある。

査察官は、新しいシステムの導入が、DIの原則を十分に考慮したプロセスに従っているかどうかを確認する必要がある。

レガシーシステムの中には、データ管理のための適切な制御手段が含まれていないものがあり、これにより、検出される可能性の低いデータ操作が可能になっている場合がある。

- ・既存システムの評価が入手可能であるべきであり、その評価は脆弱性の概略を示し、データの完全性を保証するために実施された追加的な制御手段を列挙したものでなければならない。追加の制御手段としては以下のようなものが考えられるが、いずれも適切に検証されていないといけない。

- システムソフトウェアがユーザー権限を制御するための管理的制御を含んでいない場合に、オペレーティングシステムの機能(例えば、Windows Active Directoryグループ)を使用して、ユーザーとそのアクセス権限を割り当てること。

- データファイルの変更／削除をシステムソフトウェアで制御できない場合に、オペレーティングシステムのファイル／フォルダのアクセス許可をファイルの変更／削除を防止できるように設定すること。

- 生成されたデータの制御を行うためのハイブリッドシステムまたは手動システムの導入。

2. Expectation／期待されること

規制対象ユーザーは、使用中のすべてのコンピュータ化システムの一覧リスト(台帳)を持つべきである。このリストには、以下の事項への言及が含まれるべきである。

- ・各コンピュータ化システムの名称、設置場所、および主な機能。
- ・システムおよび関連データの機能および重要性の評価(例:GMP/GDPへの直接的な影響、間接的な影響、影響なし)
- ・各システムの現在のバリデーション状況、および既存のバリデーション文書への参照。

リスク評価は各システムに対して実施すべきであり、特にデータの完全性を確保するために必要な制御手段を評価しなければならない。データの完全性を確保するための制御レベルおよびバリデーションの範囲は、システムやプロセスの重要性および製品品質に対する潜在的なリスクに基づいて決定すべきである。例えば、出荷判定に用いるデータを生成または管理するプロセスやシステムは、一般的に、重要性の低いデータやプロセスを管理するシステムよりも大きな制御を必要とするであろう。

また、災害、誤動作、またはシステムが機能しなくなる状況が発生する可能性が高いシステムについても考慮する必要がある。

評価では、重要な構成設定に対する不注意による変更や不正な変更、あるいはデータの操作に対するシステムの脆弱性についても検討する必要がある。すべての制御手段は文書化され、その有効性が検証されるべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

設置されているすべてのコンピュータ化システムを十分に把握していない企業は、システムの重要性を見落とし、その結果、データのライフサイクルの中に脆弱性を生み出す可能性がある。

台帳は、設置されているすべてのシステムとその重要性を明確に伝える役割を果たし、これらのシステムへの変更や修正が確実に管理される。

重要な処理装置およびデータ収集システムについて、リスク評価が実施されていることを確認する。システムへの影響が十分に評価されていないと、適切なバリデーションやシステム管理が行われられない可能性がある。確認すべき重要なシステムの例としては、以下のようなものがある。

- 製品や材料の購入および状態を管理するためのシステム。
- 重要な製造工程の制御およびデータ取得のためのシステム。
- バッチの品質を決定するために使用されるデータを生成、保存、または処理するシステム。
- バッチの加工や包装の記録に含まれるデータを生成するシステム。
- 製品の出荷判定プロセスに使用されるシステム。

3. Expectation／期待されること

新規システムについては、各コンピュータ化システムのバリデーション概要報告書(附属書15の要求事項に従って作成され、承認されたもの)が整備されており、少なくとも以下の項目が記載されている(または参照先が示されている)必要がある。

重要なシステム構成の詳細と、構成および変更点へのアクセスを制限するための管理(変更管理)。

現在承認されているすべての通常ユーザーおよび管理ユーザーのリスト(ユーザー名およびユーザーの役割を明記)

監査証跡およびシステムログのレビューの頻度。

- 新しいシステムユーザーの作成。

- 既存のユーザーの権限の修正または変更。

- 各システムのパスワードの組み合わせまたはフォーマットの定義。

- ユーザーのレビューおよび削除

- バックアップのプロセスおよび頻度

- 災害復旧

- アーカイブ化されたデータへのアクセスと読み取りの手順を含む、データのアーカイブ保管(プロセスと責任)。

- データ保存場所の承認。バリデーション概要報告書には、オリジナルデータが関連するメタデータとともに、製造工程や分析作業が再現できるような形式で、どのように保存されているかが説明されている必要がある。

既存システムについては、上記の要求事項を明記した文書が入手可能であるべきであるが、バリデーション概要報告書の形をとる必要はない。これらの文書は、規制対象となるユーザーが必要に応じて維持・更新すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

バリデーションシステムおよび報告書において、GMP/GDP の要求事項に従い、また ALCOA の原則を考慮して、データインテグリティの要求事項が具体的に対応されていることを確認する。

システム構成および職務分掌(例: データを生成する権限とデータを検証する権限は別であるべきである)はバリデーションに先立って定め、テストの際に有効であることを確認すべきである。

システムへのアクセスに関する手順が、システムの修正や変更を制限するものとなっており、変更管理の対象であることを確認すること。

システム管理者のアクセス権が権限のある者に限定され、日常業務に使用されていないことを確認する。

コンピュータ化システムへのアクセスを許可、変更、削除するための手順を確認し、これらの活動が管理されていることを確認する。ユーザーのアクセスログや権限レベルが最新であることを確認する。システムに未承認のユーザーがいないこと、およびアクセスアカウントが最新の状態に保たれていることが望ましい。

また、ユーザーが監査証跡機能を修正したり、データファイルを保存するために事前に定義されたディレクトリパスを変更したりすることを防ぐための制限を設ける必要がある。

4. Expectation／期待されること

企業は、コンピュータ化されたシステム、ならびにそのシステムおよび関連するデータの完全性に関する具体的な方針とバリデーション要件を含むバリデーションマスタープランを実施する必要がある。

コンピュータ化システムのバリデーションの範囲は、リスクに基づいて決定されるべきである。コンピュータ化されたシステムのバリデーション要件の評価に関する詳細なガイダンスは、PI 011に記載されている。

システムを日常的に使用する前に、受入基準への適合性を確認するためのテストを行うべきである。

コンピュータ化システムの予測的バリデーション(PV)を実施することが期待される。既に使用されているシステムについては、適切なバリデーションデータを入手できること。

コンピュータ化システムのバリデーションは、必要に応じてURS、DQ、FAT(Factory Acceptance Testing; 工場受入試験。設備メーカーが出荷前に行う。)、SAT(Site Acceptance Testing; 現地受入試験。設備を設置する際に現場で行われる。)、IQ、OQおよびPQ試験を実施し、GMP 附属書15に基づいて設計されるべきである。

適格性確認試験の方法は、バリデーション対象の特定のシステムに合わせて調整されるべきであり、規制対象となるユーザーによって正当化されるべきである。適格性評価には、設計適格性評価(DQ)、設置適格性評価(IQ)、運用適格性評価(OQ)、および性能適格性評価(PQ)が含まれる。特に、データの品質や完全性が危険にさらされている分野については、特定のテストを設計する必要がある。

企業は、コンピュータ化されたシステムが意図された用途に適合していることを確認しなければならない。したがって、企業は、ベンダーの適格性評価パッケージのみに依存してはならない。検証作業には、通常の使用および意図された使用を反映した操作中にデータの完全性が維持されることを確認するための特定のテストを含めるべきである。

テストの数はリスク評価によって決定されるべきであるが、重要な機能は少なくとも特定され、テストされるべきである。例えば、基本的なアルゴリズムやロジックセットに基づく特定のPLCやシステムでは、機能テストによってコンピュータ化システムの信頼性が十分に保証される可能性がある。重要なシステムやより複雑なシステムについては、IQ、OQ、PQの段階で詳細な検証テストが必要になる。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

バリデーション文書にデータインテグリティに関する具体的な規定が含まれていることを確認する。バリデーション報告書は、データインテグリティの原則を具体的に取り上げ、適切な制御が行われていることを設計とテストによって実証する必要がある。

バリデーションが行われていないシステムは、ユーザーのアクセスやシステム構成によってデータの修正が可能となるため、データの完全性に関して重大な脆弱性をもたらす可能性がある。

エンドユーザーテストには、ソフトウェアがベンダーの要求事項を満たしているだけでなく、意図した用途に適合していることを実証するために設計されたテストスクリプトが含まれていることを確認する。

5. Expectation／期待されること

定期的なシステム評価

コンピュータ化されたシステムは、データインテグリティ管理に関する要件を継続的に遵守していることを確認するために、定期的に評価されるべきである。評価には、逸脱、変更(変更の累積的影響を含む)、アップグレードの履歴、パフォーマンスおよびメンテナンスを含み、これらの変更がデータ管理および完全性の管理に有害な影響を与えていないかどうかを評価する必要がある。

再評価の頻度は、前回のレビュー以降にシステムに加えられた変更の累積的影響を考慮し、対象であるコンピュータ化システムの重要性に応じたリスク評価に基づくべきである。実施された評価は、文書化すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

コンピュータ化システムの再検証レビューの概略がバリデーションスケジュールに記載されていることを確認する。

システムが定期的にレビューされていること、特にデータの完全性に関する潜在的な脆弱性に関する検証が行われていることを確認する。

現行のソフトウェア/ハードウェアの限界などの問題が特定された際には適時に対処し、是正措置、予防措置や暫定的な管理を計画・実施することで、特定されたリスクを管理しなければならない。

6. Expectation／期待されること

オペレーティングシステムおよびネットワークコンポーネント(ハードウェアを含む)は、ベンダーの推奨に従って適時に更新すべきであり、古いプラットフォームから新しいプラットフォームへのアプリケーションの移行は、システムで生成されたデータの管理および完全性に影響を与える可能性があるサポートされない状態にプラットフォームが到達する前に、事前に計画し、実施すべきである。

データのセキュリティを維持するため、オペレーティングシステムおよびネットワークコンポーネントのセキュリティパッチは、ベンダーの推奨に従い、管理された方法でタイムリーに適用すべきである。セキュリティパッチの適用は、変更管理の原則に基づいて行う必要がある。

サポートされていないオペレーティングシステムが維持されている場合、すなわち、ベンダーのサポートが終了した後も古いオペレーティングシステムが使用されていたり、サポートされているバージョンであってもセキュリティパッチが適用されていないような場合は、そのシステム(サーバ)をネットワークの他の部分から可能な限り切り離す必要がある。残りのインターフェースや他の機器とのデータ転送については、サポートされていないオペレーティングシステムに起因する脆弱性が悪用されないように、慎重に設計・設定を行い、適格性を認定するべきである。

サポートされていないシステムへのリモートアクセスは、固有の脆弱性リスクがあるため、慎重に評価する必要がある。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

システムの更新が管理された方法でタイムリーに行われていることを確認する。古いシステムについては、適切なデータインテグリティ制御手段が統合されているかどうか、あるいは(統合的制御が不可能な場合)適切な管理的制御が実施され、かつ有効であるかどうかを判断するために、批判的にレビューすべきである。

9.4 Data Transfer／データの転送

項目： データの転送と移行

1. Expectation／期待されること

正しく完全なデータの転送を保証するために、バリデーションの際にインターフェースを評価し、対処すべきである。

データインテグリティリスクを最小化するため、インターフェースには、データの正確かつ安全な入力および処理のための適切な組み込みチェックを含めるべきである。検証には、以下を用いることが考えられる。

- 安全な転送
- 暗号化
- チェックサム(誤り検出符号の1つ)

該当する場合、システム間のインターフェースは、GMP/GDPデータの自動転送を含むように設計され、適格でなければならない。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

コンピュータ化システム間のインターフェースには、転送プロセス中にデータが不注意で失われたり、修正されたり、誤って転記されたりするリスクがある。

データが安全な場所／データベースに直接転送され、(改ざんされる可能性のある)ローカルドライブから単にコピーされることがないことを確認する。

最終的な保管場所またはデータ処理場所に移動する前に、ローカルのコンピュータ化システム(機器のコンピュータなど)に一時的にデータを保管すると、データが削除または操作される可能性がある。これは「スタンドアロン」(非ネットワーク型)のシステムの場合に特に危険である。データを最初に保存する環境において、適切なDI管理が行われていることを確認する。

適切に設計され、適格性が確認された自動データ転送は、人間が行う手動のデータ転送よりもはるかに信頼性が高い。

2. Expectation／期待されること

システムソフトウェア(オペレーティングシステムを含む)をインストールまたは更新する場合、ユーザーは、既存のデータおよびアーカイブされたデータが新しいソフトウェアで読み取り可能であることを確認すべきである。必要な場合には、既存のアーカイブされたデータを新しいフォーマットに変換することが求められる。

新しいソフトウェアの新しいデータフォーマットへの変換が不可能な場合は、古いソフトウェアを維持する必要がある。例えば、1台のコンピュータまたはその他の技術的ソリューションにインストールし、調査の際にアーカイブされたデータを読む機会を持てるように、バックアップメディアとしても利用できるようにしておく。

期待が満たされないことによる潜在的リスク／チェックすべき項目

データのライフサイクルを通じて、データが元の形で読めることが重要である。従って、ユーザーはデータの判読性を維持する必要があり、そのためには古いソフトウェアへのアクセスを維持する必要もあり得る。

あるシステムから別のシステムへのデータの移行は、文書化されたプロトコルに従って、管理された方法で実行されるべきであり、データの完全な移行の適切な検証を含むべきである。

3. Expectation／期待されること

レガシーシステムのソフトウェアがサポートされなくなった場合、データのアクセシビリティを確保する目的でソフトウェアを維持することを考慮しなければならない(そのデータの保存要件にもよるが、可能な限り長期間)。これは、仮想環境でソフトウェアを維持することで実現できる。

レガシーデータの年代が上がるにつれて、データの「真正コピー」属性を可能な限り保持する代替ファイル形式への移行が必要になる場合がある。

元のデータの機能を完全に維持したまま移行することが技術的に不可能な場合は、リスクと時間経過に伴うデータの重要性に基づいて、他の選択肢を評価する必要がある。移行先のファイル形式は、長期的なアクセシビリティと動的なデータ機能(データ照会、トレンド、再処理など)の低下の可能性との間のリスクバランスを考慮して選択されるべきである。また、リスク評価では、重要な設定に対する不注意または不正による変更やデータ操作に対するシステムの脆弱性を検討する必要がある。リスクを軽減するためのすべての制御手段を文書化し、その有効性を検証しなければならない。アクセシビリティを維持する必要性から、一部の属性や動的なデータ機能を失ったファイル形式への移行が必要となる場合があることは認める。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ソフトウェアが仮想環境で維持されている場合、ソフトウェアを管理するための適切な手段(バリデーションの状態、権限のある者によるアクセス制御など)が実施されていることを確認する。すべての管理策は文書化され、その有効性が検証されていなければならない。

9.5 System security for computerized systems / コンピュータ化システムのシステムセキュリティ

項目: システムセキュリティ

1. Expectation / 期待されること

データへの不正なアクセス、変更、および削除を禁止するために、ユーザーのアクセス制御が設定され、実施されること。セキュリティ管理の程度は、コンピュータ化されたシステムの重要性に依存する。

例えば、以下のようなものがある。

特定の電子システムへのアクセスおよび利用を必要とするすべての従業員に対して、個別のログインIDおよびパスワードを設定し、割り当てるべきである。ログイン認証情報を共有すると、アクティビティ(作業、業務、操作など)を実行した個人への追跡ができない。このため、パスワードの共有は、たとえ経済的な節約のためであっても、禁止されるべきである。ログインプロファイル、構成およびパスワードの形式が明確に定義され、意図されたとおりに機能することを確実にするため、電子システムのバリデーション中にログインパラメータを検証すべきである。

データの入力およびコンピュータ化された記録の変更は、権限を与えられた者のみが行うべきである。企業は、使用中の各電子システムについて、権限を有する者とそのアクセス権のリストを維持すべきである。

システムが効果的に保護されていることを保証するために、パスワードの形式と使用に関して適切な管理を行うべきである。

システムへのアクセスが最初に許可された時点で、システムは、ユーザーが通常のパスワード規則に従って、新しいパスワードを作成できるようにすべきである。

システムは、様々なユーザーのアクセスロール(レベル)をサポートし、ロール(役割)の割り当ては、最小権限の規則(すなわち、あらゆる職務に対して、必要最小限のアクセスレベルを割り当てること)に従うべきである。単純なシステムでは、最低限、通常ユーザーと管理者ユーザーを設けるべきであるが、複雑なシステムでは、アクセス制御を効果的にサポートするために、通常、より多くのレベルのユーザー(例えば、階層)が必要となる。

GMP/GDP にとって重要なアプリケーションを実行するためのコンピュータ化されたシステムおよびインフラに対する管理者アクセス権の付与は、厳密に管理されなければならない。管理者アクセス権は、そのシステム上の通常のユーザーに与えてはならない(すなわち、職務の分離)。

通常のユーザーは、システムクロック、ファイル削除機能など、コンピュータ化システムの重要な側面にアクセス可能であってはならない。

システムは、そのシステムに実際にアクセスできるユーザーのリスト(ユーザーの識別と役割を含む)を生成することができなければならない。ユーザーリストには、特定の個人の識別を可能にする名前または一意の識別子が含まれるべきである。このリストは、定期的なユーザーレビューの際に使用されるべきである。

システムは、以下を含む、成功したログイン試行と失敗したログイン試行のリストを生成することができなければならない。

- ユーザーの識別
- ユーザーのアクセス役割
- ログイン試行の日付と時刻(現地時間または現地時間から追跡可能なもの)。
- 成功したログインについては、セッションの長さ

ユーザーのアクセス制御は、厳密な職務の分離を保証するものでなければならない(すなわち、システム上で通常の作業を行っているすべてのユーザーは、通常のアクセス権のみを持つべきである)。通常、上位のアクセス権を持つユーザー(管理者など)は、システム上で通常の作業タスクを行うべきではない。

システム管理者は通常、タスクを実行するユーザーから独立しているべきであり、電子システムで生成された、または利用可能なデータの結果に対して、関与または利害を持つべきではない。例えば、品質管理部署のスーパーバイザー(班長、係長など)やマネージャー(課長、部長など)を、各自の試験室の電子システム(HPLC、GC、UV-Visなど)のシステム管理者に割り当てるべきではない。一般的には、品質および生産部門以外の者(情報技術管理者など)がシステム管理者を務め、強化された権限レベルを持つべきである。

小規模な組織では、品質部門または生産部門で指名された人がシステム管理者としてアクセス権を持つことが許容される場合がある。しかしこのような場合、管理者アクセス権は日常業務の実行に使用すべきではなく、ユーザーとしての日常業務の実行のために、第二の制限されたアクセス権を持つべきである。このような場合、実施されたすべての管理者としての活動は、品質システムの中で記録され、承認されなければならない。

新たなユーザーやユーザーの新たな権限の要求は、適切な担当者(ラインマネージャーやシステム所有者など)によって承認され、標準的な手順に従って追跡可能な方法でシステム管理者に転送されるべきである。

- GMP/GDP上重要なデータや業務へのアクセスを可能にするコンピュータ化されたシステムは、アプリケーションまたはオペレーティングシステムのレベルで、事前に定義された時間を超えて活動していないユーザーをログアウトさせる非アクティブ(非活動時)ログアウト機能を持つべきである。この時間は長くするよりはむしろ短くすべきで、通常はシステムへの不正アクセスを防ぐために設定する。非アクティブログアウトが有効になると、システムは、そのユーザーの再ログイン時に通常の認証手続を要求する。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

使用中のコンピュータ化システムが安全であり、故意または不注意による変更から保護されていることを保証するために、会社があらゆる合理的な手段を講じていることを確認すること。

物理的・管理的にセキュリティが確保されていないシステムは、データの完全性に問題が生じやすい。査察チームは、システムセキュリティを管理する検証済みの手順が存在し、コンピュータ化システムが有効な状態で維持されており、操作されないように保護されていることを確認すべきである。

個々のユーザーのログインIDが使用されていることを確認すること。システム構成上、個別のユーザーログインIDの使用が可能な場合は、これを使用すること。

レガシーのコンピュータ化システムの中には、単一のユーザーログインまたは限られた数のユーザーログインしかサポートしていないものがあることが認められている。適切な代替となるコンピュータ化システムが利用できない場合、同等の管理をサードパーティ(第三者)のソフトウェアによって提供するか、追跡可能な紙ベースの方法(バージョン管理を含む)によって提供することができる。代替システムが適切なものであることの理由付けを行い、文書化しておかなければならない。ハイブリッドシステムでは、データのレビューを強化することが必要であると思われる。

査察官は、システムが適切なパスワード規則を実施し、強力なパスワードを必要とすることを保証するために、パスワードポリシーが実施されていることを確認すべきである。重要なデータを生成または処理するシステムには、より強力なパスワードを使用することを検討すべきである。

新しいパスワードをユーザーが変更することができず、管理者が作成することしかできないシステムは、パスワードの機密性を維持できないため、データインテグリティと相容れない。

ユーザーのアクセスレベルが適切に定義され、文書化され、制御されていることを確認すること。システム上で単一のユーザーアクセスレベルを使用し、すべてのユーザーにこの役割(定義上は管理者の役割となる)を割り当てることは認められない。

システムが権限チェックを使用して、許可された個人のみがシステムを使用したり、記録に電子的に署名したり、操作やコンピュータ化システムの入力装置や出力装置にアクセスしたり、記録を変更したり、手元の操作を実行したりできるようにしていることを確認する。

2. Expectation／期待されること

コンピュータ化されたシステムは、偶発的な変更や意図的な操作から保護されなければならない。企業は、最終的にデータの完全性に影響を与える可能性のある、有効な設定に対する不正な変更を防止するため、システムとその設計を評価しなければならない。以下の点を考慮すべきである。

- コンピュータ化システムのハードウェアの物理的セキュリティ

- サーバーの設置場所およびサーバーへのアクセス。
- アクセスパネルをロックするなどして、PLC(製造設備などを自動的に制御する装置。Programmable Logic Controller)モジュールへのアクセスを制限する。
- コンピュータやサーバー、メディアへの物理的なアクセスは、許可された個人に制限されるべきである。システム上のユーザーは、通常、サーバーおよびメディアへのアクセス権を持つべきではない。
- ネットワークシステムのローカルおよび外部からの攻撃に対する脆弱性。
- ベンダーによるネットワークシステムの自動更新など、リモートでのネットワークの更新。
- システム設定、構成および主要データのセキュリティ。システムの重要なデータや動作パラメータへのアクセスを適切に制限し、権限のある担当者による変更管理プロセスを通じて設定/構成の変更を制御すること。
- オペレーティングシステムのクロックは、接続されているシステムのクロックと同期させ、すべてのクロックへのアクセスは、権限のある担当者に制限すること。
- 侵入防止および検知システムを含む、適切なネットワークセキュリティ対策を適用すること。

- 重要なデータやオペレーションを保護するために、ファイアウォールを設定すること
ポートオープン(ファイアウォールのルール)は、最小権限ポリシーに基づき、ファイアウォールのルールを可能な限り厳しくすることで、許可されたトラフィックのみを許可するよう
すべきである(特定のポート番号のみアクセス可能とする。)

規制対象となるユーザーは、ネットワークセキュリティ対策の継続的な適切性と有効性について定期的なレビューを行い(例えば、潜在的なセキュリティ上の弱点を特定するためにITインフラストラクチャのネットワーク脆弱性スキャンを使用するなど)、オペレーティングシステムが最新のセキュリティ対策で維持されていることを確認する必要がある。

期待を満たさないことによる潜在的リスク/チェックすべき項目

ハードウェアおよびソフトウェアへのアクセスが適切に保護され、権限を持つ者に制限されていることを確認する。

適切な認証方法が実施されていることを確認する。これらの方法にはユーザーIDとパスワードが含まれるべきであるが、他の方法も可能であり、場合によっては必要となる。ただし、ユーザーを確実に識別できることが不可欠である。

インターネット経由で利用可能な重要データを含むシステムへのリモート認証については、パスコードトークンや生体認証の使用など、追加の認証技術が採用されていることを確認すること。

システムの主要な動作パラメータへのアクセスが適切に制御されていること、および必要に応じて、GMP/GDP上重要な一連の工程におけるイベントおよびパラメータについて、正しい順序がシステムによって強制されていることを確認すること。

3. Expectation／期待されること

ネットワークの保護

ネットワークシステムのセキュリティには、データに対する潜在的な脅威を検出し、防止するための適切な方法が含まれるべきである。

実施するネットワーク保護のレベルは、データのリスクの評価に基づくべきである。

不正なアクセスを防止するためにファイアウォールを使用し、そのルールが必要に応じて制限的に設定され、許可されたトラフィックのみを許可することを保証するために、仕様に照らして定期的なルールの見直しを行うべきである。この見直しは文書化すべきである。

データやコンピュータ化システムを未遂の攻撃やマルウェアから保護するために、適切なウイルス保護システムや侵入防止/検出システムで、ファイアウォールを補完すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ネットワークセキュリティが不十分な場合、不正なアクセス、誤用、改変などによるシステムの脆弱性に関連するリスクがある。

ネットワークアクセスを制御するための適切な手段が実施されていることを確認すること。アクセスの承認、監視、削除のためのプロセスが整備されていない。

システムは、脅威を防止し、ネットワークへの侵入の試みを検出するように設計され、これらの対策がインストールされ、監視され、維持されている必要がある。

ファイアウォールのルールは通常、サーバーのメンテナンスなどにより一時的にポートが開かれるなど、時間の経過とともに変更される。見直しを行わなければ、ファイアウォールのルールは陳腐化し、望ましくないトラフィックや侵入を許してしまう可能性が生まれる。

手書き署名の代わりに使用される電子署名については、その真正性と電子署名を行った特定の人物へのトレーサビリティを確保するための適切な管理を行うべきである

電子署名は、恒久的に個々の記録と関連づけられていなければならない。すなわち、署名された記録に後から変更が加えられた場合、その記録には変更内容が表示され、署名なしと表示されるものとする。

電子署名を用いる場合、電子署名の機能により、署名が適用された日時が自動的に登録されるようにすべきである。

高度な形式の電子署名の使用が一般的になってきている(例:生体認証の使用が企業に浸透してきている)。高度な形式の電子署名の使用を奨励すべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

電子署名が適切に検証されていること、従業員への発行が管理されていること、および電子署名が常に個人に容易に帰属することを確認すること。

電子署名が付与された後にデータに変更があった場合、データを再度確認して再署名するまで署名は無効となる。

5. Restrictions on use of USB devices/USBデバイスの使用制限について
システムセキュリティの観点から、GMP/GDPに関わる重要なデータが保存されているクライアントやサーバーにおいて、USBメモリや記憶装置が使用されても脆弱性が生じないようにコンピュータ化システムを設定すべきである。必要があれば、ポートを承認された目的のためにのみ開放し、すべてのUSBデバイスを使用前に適切にスキャンするようにすべきである。

GMP/GDPに関わるデータを保管する会社のコンピュータのクライアントおよびサーバーにおける私用のUSBデバイス（フラッシュドライブ、カメラ、スマートフォン、キーボードなど）の使用や私用のコンピュータにおける社用のUSBデバイスの使用は、セキュリティ違反防止のために取り締まるべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

これは、USBデバイスがキーボードなどの他の外部デバイスのふりをしてコンピュータを騙し、実行可能コードを含んで起動することができるというオペレーティングシステムの脆弱性が知られている場合には特に重要である。

このようなデバイスの使用を許可されたユーザーに限定するような管理手段を実施し、使用前にUSBデバイスをスクリーニングする措置を行う必要がある。

9.6 Audit trails for computerized systems/コンピュータ化システムの監査証跡

項目： 監査証跡

1. Expectation／期待されること

コンピュータ化システムを購入・導入する際には、データの管理と完全性に関する要件を考慮する必要がある。企業は、適切な電子監査証跡機能を含むソフトウェアを選択すべきである。企業は、古いシステムを購入してアップグレードする際には、電子的な監査証跡機能を備えたソフトウェアを導入するよう努めるべきである。

非常に単純なシステムの中には、適切な監査証跡を持たないものがあるが、その場合は、管理手順や二次的なチェックと制御など、データの真実性を確認するための代替手段を実施すべきである。ハイブリッドシステムに関しては、セクション9.10に追加のガイダンスがある。

監査証跡の機能は、各手動操作に関連する重要なデータのすべての変更および削除が記録され、ALCOA+の原則を満たしていることを確認するために、システムのバリデーションの際に検証されるべきである。

規制対象ユーザーは、システム内の監査証跡の性質と機能を理解すべきであり、各監査証跡の GMP/GDP への関連性を判断し、GMP/GDP に関連した重要なデータについて監査証跡を正しく管理・設定するために、適格性評価の際に様々な監査証跡の評価を行うべきである。この作業は、定められた頻度でレビューを行うにあたり、どの特定の証跡および証跡内のどの項目が重要であるかを判断するために重要である。

例えば、このような評価に基づく監査証跡のレビューでは、以下の点に焦点を当てることができる。

- データの変更や修正に関連する記録の入力やデータを特定し、レビューする。
- 例外的なレビュー: 異常な活動や不正な活動に焦点を当てる。
- パラメータ/データの変更を可能にする制限があるシステム、または活動が修正可能なままになっているシステム
- 注: パラメータ/データの変更を防止する権限設定や、構成設定の変更を防止するアクセス制限を持つ、よく設計されたシステムでは、関連する監査証跡を詳細に調査する必要がない場合がある。

監査証跡の機能は常に有効であり、ロックされていて、機能の停止、削除、変更ができないようにすべきである。管理者ユーザーが監査証跡機能を無効化、削除、または修正することが可能な場合は、監査証跡にそのようなことが行われた旨が自動入力されるべきである。

企業は、監査証跡で必要とされるデータを決定するための方針およびプロセス、ならびにリスクマネジメントの原則に従った監査証跡のレビューを概説した手順を実施しなければならない。各操作に関連する重要な監査証跡は、操作に関連する他のすべての記録と一緒に、重要なデータおよびその変更が許容されることを確認するために、操作の完了のレビューの前に(例えば、バッチリリースの前に)独立してレビューされるべきである。このレビューは、起点となる部門が行うべきであり、必要に応じて、自己点検や調査活動などの際に品質部門が検証する。

重要でない監査証跡のレビューは、事前に定義された頻度で、システムレビュー中に実施することができる。このレビューは、起点となる部門が実施すべきであり、必要に応じて、バッチリリース時や、自己点検または調査活動の際に品質部門が検証する。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

バリデーション文書は、監査証跡が機能していること、およびシステム内のすべての活動、変更、およびその他のトランザクション(情報処理)が、関連するすべてのメタデータとともに記録されていることを示すべきである。

監査証跡が(品質リスクマネジメントの原則に従って)定期的にレビューされ、不一致についての調査が行われていることを確認する。

電子的な監査証跡システムが存在しない場合は、完全な監査証跡機能を持つシステム(統合されたシステム、または有効なインターフェースを使用した独立した監査ソフトウェア)が利用可能になるまでの間、データの変更が行われたことを示す紙ベースの記録が許容される場合がある。このようなハイブリッドシステムは、PIC/S GMPガイドの附属書11に記載されているような統合された監査証跡と同等のものを実現する場合には認められる。

監査証跡が適切にレビューされていないと、品質部門や権限を有する責任者(Authorised Person)が、操作されたデータや誤ったデータを受け入れてしまう可能性がある。

どのデータが重要で、どのような変更や削除を(監査証跡に)記録すべきかについて、明確な詳細を文書化すること。

2. Expectation／期待されること

電子ベースのシステムの監査証跡機能が利用可能な場合は、これを評価し、監査目的のために、データの取得、削除、上書き、変更に関連する重要な活動が記録されるよう、適切に設定すべきである。

監査証跡は、重要なデータに関連する手動で開始されたプロセスをすべて記録するように設定すべきである。

システムは、電子記録を作成、変更、または削除するようなデータ入力および操作（アクション）が行われた日時を独立して記録するために、コンピュータで生成された安全なタイムスタンプ付きの監査証跡を提供する必要がある。

監査証跡は、以下のパラメータを含むこととする。

- アクションを行ったユーザーの詳細。
- どのようなアクションが発生し、変更されたか（変更前後の値を含む）。
- アクションがいつ行われたか（日付と時間を含む）。
- アクションがなぜ行われたか（理由）、および
- データの変更または修正の場合は、変更を許可した人物の名前。

監査証跡は、電子記録の作成、変更、または削除に関連するイベントの経過を再構築できるものでなければならない。

システムは、監査証跡の電子コピーを印刷して提供することができなければならない。また、オンラインのシステム内で閲覧する場合も、ハードコピーで閲覧する場合も、監査証跡は意味のある形式で利用できなければならない。

可能であれば、監査証跡は、コンピュータ化されたシステムに見られる動的な機能（例：検索機能、表計算ソフトなどへのデータのエクスポート機能）を保持するべきである。

注：監査証跡を、PQS に基づいて変更を適切に管理・承認する必要のある変更管理システムと混同してはならない（訳注：changes may needed to は changes may need to be の誤りと思われます）。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

監査証跡の形式を検証し、すべての重要かつ関連する情報が確実に捕捉されていることを確認する。

監査証跡には過去のすべての値が含まれるべきであり、記録の変更によって過去に記録された情報が上書きされたり不明瞭になったりしてはならない。

監査証跡の記録は、活動が実際に行われた時間を反映した真の時間で記録されるべきである。複数の連続した活動に対して同じ時間を記録するシステムや、すべての活動が完了した後にのみ監査証跡を記録するシステムは、特に各個別の作業やその順番が重要である場合（例えば、4つの原料を攪拌槽に添加することを電子的に記録する場合）に、データの完全性に対する期待を満たしていない可能性がある。添加の順番が重要工程パラメータ（CPP）である場合、それぞれの原料の添加は、タイムスタンプ付きで個別に記録されるべきである。添加の順番がCPPでない場合は、4つの原料を全て添加したことを1つのタイムスタンプ付きのアクティビティとして記録することができる。

9.7 Data capture/entry for computerized systems／コンピュータ化システムにおけるデータの取り込み／入力

項目：データの取り込み／入力

1. Expectation／期待されること

システムは、手動で取得されたデータも自動で取得されたデータも、正しく取り込むように設計されるべきである。

For manual entry／手動入力の場合

重要なデータの inputs は、権限のある者のみが行うべきであり、システムは入力の詳細、入力を行った人物、および入力が行われた日時を記録すべきである。

データはソフトウェアによって制御される指定の形式で入力されるべきであり、バリデーション活動によってシステムが無効なデータ形式を受け入れないことが確認されているべきである。

重要なデータを手動で入力した場合は、必ず、第二の作業員による検証、またはバリデーション済みのコンピュータによる検証のいずれかが行われること。

入力内容の変更は、監査証跡に記録し、適切な権限を持つ独立した人物が確認すること。

／自動的にデータが取り込まれる場合 (表 9.3 も参照すること)

データの正確性を確保するため、発信元のシステム、データ収集・記録システム間のインターフェースが検証されていること。

システムによって取り込まれたデータは、操作、紛失、変更に対する脆弱性がない形式でメモリに保存されるべきである。

システムのソフトウェアには、取得したデータに抜けがないこと、およびデータに関連するメタデータを検証するための有効なチェック機能が組み込まれていること。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

コンピュータ化されたシステムに重要なデータを手動で入力する際には、適切な二次チェックが行われるようにすること。

自動データ取得機能を用いるシステムについては、バリデーション記録をレビューし、データの検証およびデータの完全性を確保する方策が実施されており、有効であることを確認する。例えば、自動保存機能が検証されているかどうか、また、ユーザーがこの機能を無効にして、未報告のデータを作成することができないことを確認する。

2. Expectation／期待されること

データの変更が必要な場合は、承認された手順に従って変更が許可され、管理されるべきである。

例えば、検査結果の手動波形処理および再処理は、承認され、管理された方法で行うべきである。会社の品質部門は、データの変更が必要な場合にのみ、決められた者によって行われることを確実にするための手段を確立すべきである。オリジナルの（変更されていない）データは、元の状況で保持すべきである。

生データの変更および修正については、必ず、完全に文書化を行い、1人以上の適切な訓練を受けた有資格者がレビューし、承認するものとする。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

データの修正または再処理を管理するための適切な手順が存在することを確認する。提案された変更を正式に承認する適切なプロセスがあること、変更が管理され/制限され/定義されていること、および行われた変更について正式なレビューが行われていることの証拠が必要である。

9.8 Review of data within computerized system／コンピュータ化システムにおけるデータのレビュー

項目：電子データのレビュー

1. Expectation／期待されること

規制対象ユーザーは、コンピュータ化システムで生成されるGMP/GDP関連の電子データをすべて特定し、そのデータの重要性を特定するためにリスク評価を行うべきである。重要なデータを特定したのち、規制対象ユーザーはそのデータを監査し、操作が正しく行われたか、および変更(修正、削除または上書き)が行われたか、関連する未報告のデータが生成されていないかを判断する必要がある。すべての変更は正式に認可されていなければならない。

SOPには、データが第二の作業者によってチェックされるプロセスを記述すべきである。これらのSOPは、レビューされる重要な生データ、データサマリーのレビュー、関連するログブックおよびハードコピー記録のレビューについて概説し、これらのレビューがどのように実行され、記録され、承認されるかを説明するものとする。

監査証跡のレビューは、承認プロセスにおける日常的なデータレビューの一環として行われるべきである。

監査証跡のレビューの頻度、役割および責任は、コンピュータ化されたシステムに記録されたデータのGMP/GDPに関連する価値に応じたリスク評価に基づくべきである。例えば、医薬品の品質に直接影響を与える可能性のある電子データの変更については、バッチリリースなどの重要な決定を行うためにデータに依存する時点よりも前に、監査証跡をレビューすることが期待される。

規制対象のユーザーは、監査証跡をレビューする方法、何を探すべきか、どのように検索を実行するかなどを詳細に記述したSOPを確立すべきである。監査証跡レビューの担当者が従うべきプロセスを詳細に定めた手順が必要である。監査証跡のレビュー活動は、文書化して記録すべきである。

監査証跡のレビュー中に、期待される結果から大きく異なる事柄を発見した場合は、完全に調査し、記録すべきである。監査証跡のレビューにより、医薬品の品質やデータの完全性に影響を及ぼす可能性のある重大な問題が特定された場合に取りべきき行動を、手順書に記載しておくべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

電子データがその重要性(製品の品質や意思決定への影響)に基づいてレビューされるようにするためのローカルな手順を確認する。各レビューの証拠を記録し、査察官に提示できるようにすべきである。

内部または外部への報告のためにデータサマリー(データの概要報告書)が使用されている場合は、そのようなサマリーが生データと同様に検証されていることを示す証拠が入手可能であるべきである。

規制対象の当事者が、二次レビューおよび監査証跡レビューの実施手順と、レビューの過程で問題が発見された場合にとるべき手順を概説した詳細なSOPを持っていることを確認する。

グローバルシステムが使用されている場合、日時の記録に、記録の同時性を証明するためにタイムゾーン(どの地域の標準時であるか)を記録することが必要となる場合がある。

データに対して行われた既知の変更や修正、削除が、監査証跡機能によって実際に記録されているかどうかを確認する。

会社の品質管理部門は、現行の制御手段が効果的に実施されていることを検証し、潜在的なコンプライアンス違反の問題を検出するための、監査証跡の重要性とシステムの複雑さに基づく継続的なレビューを行うプログラムとスケジュールを確立すべきである。これらのレビューは、会社の自己点検プログラムに組み込まれるべきである。

監査証跡の不一致に対処し、調査するための手順が整備されているべきであり、その手順には、必要に応じて上級管理職や国家機関に通知するためのエスカレーションプロセス(下位の者が問題を解決できないときに、上位の者に関与を引き上げること)を含めるべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

自己点検プログラムの中に、既存の管理手段の有効性と、データのレビューに関する社内手順の遵守を検証する目的で、監査証跡のチェックが組み込まれていることを確認する。

監査証跡のレビューは、無作為(偶然性に基づいて選択される)に行うものと、対象(重要性またはリスクに基づいて選択される)を絞って行うものの両方が必要である。

9.9 Storage, archival and disposal of electronic data／電子データの保管、アーカイブおよび廃棄

項目：電子データの保管、アーカイブおよび廃棄

1. Expectation／期待されること

データの保管においては、安全で検証されたプロセスを用いて、オリジナルデータ全体と関連するすべてのメタデータ(監査証跡を含む)を保管すべきである。

データがバックアップされているか、またはそのコピーが作成されている場合、データへの不正なアクセス、変更、削除、またはそれらの改変を禁止するように、バックアップやコピーにも適切なレベルの同じ管理が行われている必要がある。例えば、データを携帯用ハードディスクにバックアップしている会社は、ハードドライブからデータを削除することを禁止する必要がある。データの保存とバックアップについて、さらに考慮すべき点は、以下のとおりである。

動的な電子記録の真正コピーは、元の記録の内容全体(すなわち、すべてのデータと関連するすべてのメタデータが含まれている)と意味が保存されているものとして、作成することができる。

保存されたデータは、完全に読み取り可能なフォーマットでアクセス可能でなければならない。企業は、電子的に保存されたデータのバックアップやコピーに保存期間中にアクセスするために、適切なソフトウェアやハードウェアを維持する必要があるかもしれない。

定期的なバックアップコピーは、災害時に備えて遠隔地（物理的に離れた場所）に保管すること

バックアップデータは、ソフトウェアの新しいバージョンが更新されたり、より性能の良いものに代えられたりした場合でも、定められた規制上の保管期間のすべての期間において読むことができる必要がある。

システムは、メタデータや監査証跡を含むすべてのデータのバックアップと復元が可能でなければならない。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

データの保管やバックアップ、アーカイブ化のシステムが、すべてのデータと関連するメタデータを取り込むように設計されていることを確認すること。これらのシステムが検証され、確認されたことを文書化した証拠があるべきである。

メタデータの取得範囲は、リスクマネジメントの原則に基づいて決定されるべきであり、ユーザーは活動やプロセスの再構築に重要なメタデータがすべて取得されていることを確認する必要がある。

更新前のシステムに関連したデータも適切に管理され、アクセス可能であることを確認すること。

2. Expectation／期待されること

記録保存の手順書には、メタデータを保存するための規定を含めるべきである。これにより、将来の問い合わせ対応や調査の際に、バッチに関連して行われた活動を再構築することができる。

3. Expectation／期待されること

データは定期的にバックアップし手順書に従ってアーカイブ化すべきである。アーカイブコピーは、バックアップおよびオリジナルデータが保存されている場所から離れた遠隔地に、物理的に(または必要に応じて仮想的に)安全保管すべきである。データは、アーカイブ保管期間の全期間中、アクセス可能かつ読み取り可能で、完全性が維持されること。

調査が必要な場合に備えて、アーカイブされたデータを復元するための手順を定めておくこと。アーカイブされたデータを復元するための手順は、定期的にテストすべきである。

アーカイブ化プロセスのために施設が必要な場合は、故意または不注意による改ざんや損失から記録を確実に保護するために、特定の環境管理を行い、許可された者のみがアクセスできるようにする必要がある。データへの長期的なアクセスに関する問題が想定されるため、施設内のシステムを廃棄しなければならない場合は、アーカイブされたデータの可読性を継続的に保証するような手順を踏むべきである。例えば、データを別のシステムに移すことを決めることも考えられる。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

アーカイブされたデータは、ソフトウェアアプリケーションの更新や機器の老朽化により、データへのアクセスや可読性が失われるリスクがある。会社がアーカイブされたデータへのアクセス権を持っていること、およびアーカイブされたデータのレビューを可能にするのに必要なソフトウェアへのアクセスを維持していることを確認すること。データのアーカイブ化に外部または第三者の施設を利用する場合、これらの業者は評価の対象となり、すべての責任は品質技術契約に記録される。契約書および評価記録を確認し、アーカイブされた記録の完全性を確保するために十分な配慮がなされていることを検証すること。

4. Expectation／期待されること

コンピュータ化されたシステムで生成されたすべてのデータ(メタデータを含む)について、読みやすく意味のある記録を印刷できること。

記録に変更が加えられた場合、元のデータがいつ、どのように変更されたかを示す記録の変更も印刷できるべきである。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

システムが読みやすく完全な記録を作成できるかどうかの検証が行われていることを確認するために、システムバリデーションの文書を確認する。

プリントアウトのサンプルを確認してもよい。

5. Expectation／期待されること

電子的に保存されたデータの廃棄のプロセスを記述した手順を整備すること。これらの手順には、データの評価および保存期間の割り当てに関する指針、および不要になったデータの処分についての説明を含める必要がある。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

手順書にデータの廃棄条件が明確に規定されていること、およびデータのライフサイクル中に必要なデータが不用意に廃棄されないような配慮がなされていることを確認する。

9.10 Management of Hybrid Systems／ハイブリッドシステムの管理

項目：ハイブリッドシステムの管理

ハイブリッドシステムは、複雑であり、データ操作に対する脆弱性が高くなる可能性があるため、特定の追加的な管理を必要とする。そのため、ハイブリッドシステムの使用は推奨されずそのようなシステムは可能な限り置き換えるべきである。

ハイブリッドシステムの各要素は、上述の手動およびコンピュータ化されたシステムに関するガイダンスに従って、適格性が確認され、管理されるべきである。

システムに適用される管理手段の有効性を評価、定義、実証する際には、適切な品質リスクマネジメントの原則に従うべきである。

システムのすべての主要な構成要素、各構成要素の機能、データ管理と完全性のための管理、およびシステム構成要素がどのように相互作用するかを概説した、システム全体の詳細なシステム記述が入手可能でなければならない。

手動システムと自動システムの間インターフェース特に以下に関連する手順を管理し、適切に制御するための手順書と記録が利用可能でなければならない。

- 手動で生成されたデータのコンピュータ化されたシステムへの手動入力。
- 自動化システムで生成されたデータの紙の記録への転記(手動による転記を含む)
- 印刷されたデータの自動検出とコンピュータ化システムへの転記。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ハイブリッドシステムが明確に定義され、識別されていること、およびシステムの各構成要素が検証されていることを確認する。

手動システムとコンピュータ化システムの間インターフェースに注意を払うべきである。査察官は、システム間で手作業による転記が行われる場合、適切な管理と二次的なチェックが行われていることを確認する。

ハイブリッドシステムは、通常、コンピュータ化されたシステムと手動システムの組み合わせで構成される。以下については、特に注意を払って確認する必要がある。

○ コンピュータ化されたシステムの適格性や妥当性の程度、および

○ 手動プロセスを一貫して適用することは困難であるので、ハイブリッドシステムの手動要素の管理に適用される制御手段の堅牢性。

ハイブリッドシステムで生成されたデータのレビューを管理するために、電子データと紙ベースのデータに関する評価と承認のプロセスを明確に定めた手順を整備する必要がある。手順には以下を含むものとする。

記録を完全なものにするために、電子データと紙ベースのデータをどのように関連づけるかに関する指示。

各システムについての、出力されるデータの承認に関する期待事項。

ハイブリッドシステムにおいて特定されるリスク。特に制御手段が効果的に適用されているかどうかの検証に焦点を当てる。

期待を満たさないことによる潜在的なリスク／チェックすべき項目

ハイブリッドシステムのデータのレビューに関する指示が実施されていることを検証する²⁶⁹

10 DATA INTEGRITY CONSIDERATIONS FOR OUTSOURCED ACTIVITIES／アウトソーシング活動におけるデータインテグリティに関する考慮事項

10.1 General supply chain considerations／サプライチェーンに関する一般的な考慮事項

10.1.1 現代のサプライチェーンは、医薬品の安全かつ継続的な供給を確保するために、複数のパートナー企業が協力して構成されることが多い。典型的なサプライチェーンには、原薬メーカー、製剤メーカー、分析機関、卸売および流通組織が関与し、多くの場合、異なる組織や場所からの参加を必要とする。これらのサプライチェーンは、しばしば、外部委託サービス、ITサービス、インフラ、専門知識やコンサルティングサービスを提供する組織によって支えられている。

10.1.2 データの完全性は、サプライチェーンのセキュリティおよび完全性を確保する上で重要な役割を果たす。サプライチェーンのパートナーから提供される信頼できない、または改ざんされたデータや資料によって、契約委託者が行うデータガバナンス対策が著しく弱められる。この原則は、原料サプライヤー、製造委託先、分析サービス、卸売業者、契約サービス提供者、コンサルタントなど、すべてのアウトソーシング(外部委託)業務に適用される。

10.1.3 サプライチェーンパートナーおよび外部委託業務の適格性確認、および定期的な再確認においては、データインテグリティのリスクおよび管理手段の適切性を検討するものとする。

10.1.4 組織にとっては、サプライチェーンから得られる情報(記録の要旨やコピー／プリントアウトなど)のデータの完全性に関する限界や遠隔で監督することの困難さを理解することが重要である。これらの限界は、このガイダンスのセクション8.11で述べたものと同様である。これによって、品質リスクマネジメント手法を用いたデータの完全性の検証と監督にリソースを集中させることができる。

10.2 Routine document verification／日常的な文書検証

10.2.1 サプライチェーンは、ある組織から別の組織に渡される文書やデータの利用に依存している。契約委託者が、報告された結果に関連するすべての生データを確認することは、多くの場合、現実的ではない。品質リスクマネジメントの原則を用いて、外部委託のサプライヤーおよび請負業者の適格性認定をしっかりと行うことに重点を置くべきである。

10.3 Strategies for assessing data integrity in the supply chain／サプライチェーンにおけるデータインテグリティを評価するための戦略

10.3.1 企業は、サプライチェーンおよびアウトソーシング活動のリスクレビューを定期的に行い、その中で必要とされるデータインテグリティの管理の範囲を評価するものとする。このようなレビューの頻度は、リスクマネジメントの原則に則り、契約受託者が提供するサービスの重要性に基づいて定められるべきである。(注: using risk management principlesのあとがピリオド(.)でなくコンマ(,)になっているので、原文が不完全である可能性が考えられます。レビューの頻度はrisk management principlesの基本の下、criticality of the services providedの重要性に基づいて、と解釈しました。)リスクレビューにおいて検討される情報には以下のようなものがある

データガバナンス対策に焦点を当てた現地監査の結果

データの完全性およびセキュリティに関する国際規格またはガイドラインに適合していることの証明

日常的なレポートで提出されたデータのレビュー。例えば、以下が考えられる。

レビューの対象範囲

契約業者またはサプライヤーから報告された分析データと、社内で同じ原材料を分析したデータとの比較

根拠

データの不一致があれば、偽装の可能性が考えられる。

10.3.2 製造業者と原料サプライヤー、サービス提供者、製造受託機関(CMO)および(流通の場合)医薬品の供給者との間で、サプライチェーン全体でデータの完全性を確保するための具体的な規定を含む品質協定(または同等のもの)を結ぶものとする。これは、データガバナンスに関する期待事項を設定し、契約の受託者が委託者に対して透明性のあるエラーや逸脱の報告を行うことで実現できる。また、受託者の事業所で確認されたデータインテグリティの欠陥は、委託者に通知しなければならないとする要件も必要である。

10.3.3 製造者(または製造者に代わる第三者)が行う原薬のサプライヤーやメーカー、重要な中間体のサプライヤー、一次包材や印刷済み包装材料のサプライヤー、製造委託先やサービス提供者の監査には、契約組織(契約受託者)におけるデータインテグリティ対策の検証を含むものとする。データの完全性および管理の原則の遵守状況を評価および実証できるようにするため、契約の受託者には、委託者のために作成されたデータへの合理的なアクセスを、監査中に提供することが期待される。

10.3.4 監査および定期的な監視には、品質リスクマネジメント手法を用いた、契約委託者の品質部門による電子生データおよびメタデータの適切な検証を含むものとする。これは、以下のような手段により実現することができる。

現地監査

契約受託者の組織の行動、およびデータガバナンス、データのライフサイクル、リスクおよび重要性への理解をレビューする。

原材料試験と試験成績書(CoA)の対比

分析試験の結果とサプライヤーが報告した試験成績書を比較する。正確さ、精度、純度試験の結果の不一致について調査する。これは、原材料やサプライヤーのリスクに応じて、日常的、定期的、または抜き打ちで行われる。必要に応じて、サンプルを用いた定期的な試験所技能試験の実施を検討する。

遠隔データレビュー

契約委託者は、委託先の工場やサプライヤーに(ワイドエリアネットワーク(WAN)上に配置された)自社のハードウェアやソフトウェアシステムを、バッチ製造および検査において使用させることを検討してもよい。そうすれば、委託者は、委託先の工場の従業員が作成したデータの品質や完全性をリアルタイムでモニタリングすることができる。

このような状況では、委託者によるデータの監視によって、受託者が作成したデータが修正されることがないように、職務を分離する必要がある。

品質モニタリング

品質およびパフォーマンスのモニタリングは、データ改ざんの誘因となる可能性がある(例:原料に規格ぎりぎりで合格と判断されるケースが頻出する場合など)。

10.3.5 契約委託者は、受託者と協力して、顧客に関するすべての機密情報が確実に暗号化され、顧客が特定されないようにすることができる。これにより、受託者の事業所において、他の顧客に対する守秘義務を破ることなく、電子生データおよびメタデータのレビューを容易に行えるようになる。そうすれば、より多くのデータセットをレビューできるようになるので、受託者のデータガバナンス対策をより確実に評価することができる。また、データセットの繰り返しや期待される変動を示さないデータなどの、データインテグリティの欠陥の指標を探することができるようになる。

10.3.6 提供された文書の真正性および正確性の確認に注意を払うべきである(セクション8.11参照)。契約業者やサプライチェーンの適格性を判断する際には、「真正コピー」のデータと「サマリーレポート」のデータとの間の、データの完全性およびトレーサビリティのリスクの違いを考慮する必要がある。

お読みいただきありがとうございます。欧米のガイドラインは外国語であるため、なかなか目を通すことができません。特に、DIIに関しては日本ではガイドライン作成の動きはありません。このガイドラインを読んで、DIの理解が進みました。これは現場の一線で製造や品質管理、品質保証に取り組まれている方々にもぜひ読んで欲しいと思って和訳しました。鈴木理絵子さんにわかりやすい訳にさせていただきました。

これを読んで私自身、とても勉強になりました。また新しく知ることたくさんありました。それを一部紹介します。

1) **quality metrics**

一般に“品質指標”と訳されていますが、今回、“品質尺度”と訳しました。FDAがquality metricsの数値が良いと査察頻度を下げること考えていることから、指標より尺度の方が、意味が近いと思いました。

2) **escalation process**

増大するプロセスでは意味がわかりません。これはビジネス用語だと知りました。つまり自分たちに与えられている権限では対応しきれない場合、もっと権限を持っている上司者に解決を委ねることを意味しています。このエスカレーションプロセスは、実際の品質問題が発生したとき、とても重要なことです。自分で抱え込まないことです。

3) 権限を与える(または得る)こと(empowerment)

6.1.4「開放的」な文化における優れたデータガバナンスは、医薬品品質システムを通じて問題を特定し報告する権限を従業員に与えることによって促進される。Empowermentは力を与えるとの意味ですが、それだけでなくその与えられた力を発揮していくとのニュアンスもあります。つまり、報告する権限があるのに報告しないということは責任放棄につながるのです。与えられた力を発揮するとは報告する義務が伴っていると理解しました。

4) アーカイブ

用語集にも定義があり、最終保管場所と言う意味ですが、IT用語ではそのデータにアクセスするためにはアクセス権限が必要とありました。誰でも見れるような保管ではないと理解すると、アーカイブの意味がよくわかりました。日本語にはできない言葉です。

5) proficiency testing of samples

技能試験(proficiency testing)と訳されています。しかし、技能試験では意味が入ってきませんでした。これは原料メーカーと受入れ側で同じように試験が行われているかどうかを確認するための試験の意味で使われていることを知りました。COAと受入れ試験で差異があったりしたとき、あるいは別の試験サイトを評価するときなど、お互いの試験結果を確認するための評価試験だと知るとよく分かりました。そこで“試験所技能試験”と訳しています。

誤解あるいは、さらによりよい言葉や解釈がありましたら、筆者までご連絡いただけますと幸いです。「人が創る品質」検索 Webサイトにご意見投稿欄がございます。また、感想や要望事項も歓迎です。

FDAデータインテグリティ GMP Platformより

FDAからデータインテグリティに関する下記ガイダンスがパブリックコメント募集用ドラフトとして2016年4月15日に公開された。コメント募集期間は2ヶ月であった。

Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry
データインテグリティとCGMPの遵守 業界むけガイダンス

表2 ガイダンスの法的拘束力

本ドラフトガイダンスは、最終化された時点において、本トピックに関するFDAの現在の考えを示すことになる。その考えは、何人にも何の権利も定めないし、FDAや公衆を拘束するものでもない。

代替え手法が適用法律や規制の要件を満たすのであれば、代替え手法を採用してよい。代替え手法の相談は、タイトルページに記載された本ガイダンス担当のFDA職員に連絡のこと。

ガイドライン

1.はじめに 2.背景 3.Q&A(質問と回答)

3-1.用語の意味

- a. データインテグリティ b. メタデータ
- c. 監査証跡 d. 静的記録形式と動的記録形式
- e. § 211.68(b)におけるバックアップ
- f. § 211.68におけるシステム

3-2.どの時点でCGMPデータを意志決定から除外してよいか

3-3.コンピュータ上のワークフローはバリデーションが必要か

3-4.CGMPコンピュータのアクセス制限はどのようにすべきか？

3-5.コンピュータのログインアカウントを共用すると、なぜFDAは気にするのか？

3-6.記入前の記録用紙はどのように管理すればよいか？

3-7.監査証跡はどの程度の頻度でレビューしなければならないか？

3-8.監査証跡は誰がレビューすべきか？

3-9.電子コピーを紙記録もしくは電子記録の正確な複製としてよいか？

ガイドライン

- 3-10. FT-IRのようなスタンドアロンコンピュータ化ラボ機器において、オリジナル電子記録の代わりにプリントアウトもしくは静的記録を維持することでよいのか？
- 3-11. 製造管理記録を手書き署名ではなく電子署名してよいのか？
- 3-12. 電子データはいつCGMP記録になるのか？
- 3-13. システム適合性、テスト、前処理、平衡化において実サンプルを使用すると、FDAはなぜウォーニングレターに引用するのか？
- 3-14. ラボのクロマトグラフィを再処理した場合、その最終結果だけを保存することでよいのか？
- 3-15. データ改ざんになりうる品質課題の内部告発があった場合、CGMPの品質システム対象外としてGMP外で処理してよいのか？
- 3-16. データインテグリティ課題を検出するように所定のCGMP教育において職員を教育しなければならないか？
- 3-17. FDA調査官は個人の電子記録を見ることが許されているのか？
- 3-18. 査察、ウォーニングレター、あるいは他の規制措置において認識されたデータインテグリティ問題に対し、どのように取り組むことをFDAは推奨するか

ガイドライン

▷ データインテグリティに関するCGMP要件の例

- § 211.68
「バックアップデータは正確かつ完全であること」 および「改変、うっかり消去、あるいは喪失に対し堅牢であること」を求めている
- § 212.110(b)
「データは劣化や喪失を防ぐよう保存されること」を求めている
- § 211.100 、 § 211.160
「作業は実施時点で文書化すること」、および
「ラボの管理は科学的に適切であること」を求めている
- § 211.180
記録を「オリジナル記録」「真のコピー」あるいは別の
「オリジナル記録の正確な複製」として維持することを求めている
- § 211.188、 § 211.194、 § 212.60(g)
「完全な情報」「全てのテストから得られた完全なデータ」
「全てのデータの完全な記録」および「実施した全てのテストの完全な記録」を求めている

ガイドライン

▷ データインテグリティの意味

データが完全で一貫性があり正確であること

▷ データインテグリティ要件

- 帰属性があり (Attributable)
- 判読性があり (Legible)
- 同時記録され (Contemporaneously)
- オリジナル記録もしくは真のコピーであり (Original or True Copy)
- 正確であること (Accurate)

ALCOA

ガイドライン

▷ ALCOA

帰属性 (Attributable)、判読性 (Legible)、同時性 (Contemporaneously)、オリジナル性 (Original)、正確性 (Accurate) の頭文字をとってALCOAという。

- **帰属性 (Attributable) とは**
データの記録者が明確であること。データを観測、記録、訂正した個人を特定しできること
- **判読性 (Legible) とは**
誰もが間違いなく簡単に読み取ることができること
- **同時性 (Contemporaneously) とは**
データが生成もしくは観察された時点で速やかに記録すること
- **オリジナル性 (Original) とは**
最初に記録した原本か、原本の内容と意味を維持した真のコピーであること
- **正確性 (Accurate) とは**
誤りがなく完全であること

C. 監査証跡

▷ 監査証跡の意味

- ・監査証跡とは、確実に、コンピュータが生成し、タイムスタンプがついた電子記録であり、電子記録の生成・変更・削除に関する一連の事象を再構築できるものである。
- ・監査証跡は、「誰が、何を、何時、なぜ」を時系列に記録したものである。
- ・たとえば、HPLC(高速液クロマトグラフィ)を走らせたときの監査証跡は、ユーザー名、日時、使用した積分パラメータ、および再処理の詳細を含み、その再処理における変更理由を含むこともある。

▷ 監査証跡のタイプ

電子監査証跡には次の2つのタイプがある。

・データを生成・変更・削除した場合の履歴

データの生成・変更・削除とは、処理パラメータや処理結果などを生成・変更・削除することである。

・記録の操作やシステムレベルの操作を行った場合の履歴

記録の操作やシステムレベルの操作とは、システムへアクセスしようとしたり、ファイル名称を変更しようとする操作である

▷ CGMPに適合した記録管理の効果

・CGMPに適合した記録管理により、データが失われたり不確かになるのを防止できる

(§ 211.160(a)、 § 211.194、 § 212.110(b)を参照)

・監査証跡を含む電子記録管理であれば、これらのCGMP要件を満たすことができる。

3-2. どの時点でCGMPデータを意志決定から除外してよいか GMP Platform 望月氏

■ガイダンス要旨

- ▷CGMP記録として生成したデータは
 - ・リリース判定基準の一部として品質部門が評価すること(§ 211.22、§ 212.70)
 - ・CGMPとして維持すること(たとえば § 211.180)
- ▷CGMP要件を満たすべく生成される電子データは
 - ・関連するメタデータを含むこと
- ▷リリース判定基準からデータを除外するには
 - ・その科学的正当性を文書化すること

(Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production、§ 211.188、§ 211.192、§ 212.71(b))を参照)

- ◇ 記録の維持とレビューに関する要件はデータ形式によらず同じ
- ◇ 紙ベースおよび電子データの記録管理は同じ要件

3-3. コンピュータ上のワークフローはバリデートが必要か

■ ガイダンス要旨

▷ 電子の製造管理記録原本 (MPCR: Master Production and Control Record) を生成するワークフローは;

- ・ コンピュータシステムの意図した用途であり
- ・ バリデーションによる検証が必要 (§ 211.63、§ 211.68(b)、§ 211.110(a)を参照)

▷ 意図した用途についてバリデートしていない場合

- ・ ワークフローが正しく動作するかどうかわからない

たとえば、

◇ MES (製造実行システム) の基盤を適格性評価 (クオリフィケーション) することにより、MES の基盤が仕様を満たしていることが保証される

◇ しかし基盤の検証だけでは、このMESにより生成されたMPCRが正しいかどうかは検証できない。

3-3. コンピュータ上のワークフローはバリデーションが必要か

▷ワークフローをバリデーションすることにより、意図したステップ、仕様、およびMPCR中の演算が正確であることを保証できる。これは、紙のMPCRをレビューし、MPCRを実際に使用する前に必要な手順が全て整っていることを確認するのと同様である。

(§ 211.100、 § 211.186、 § 212.50(b)、Guidance for Industry PET Drugs — Current Good Manufacturing Practice (CGMP)を参照)

▷システムの各要素に付随するリスクに対応するよう、適切な管理を行うことをFDAは推奨する

・システムが意図した用途にかなうよう適切にバリデーションを行うには、ソフトウェア、ハードウェア、職員、および文書が要点となる。

3-4. CGMPコンピュータのアクセス制限はどのようにすべきか？

■ガイダンス要旨

▷アクセス制限

コンピュータによるMPCR (Master Production and Control Record製造管理記録原本)などの記録、あるいはコンピュータへのラボデータ入力を権限者以外が変更できないように、適切な管理を行うこと § 211.68(b)

▷FDAの推奨

- ・設定やデータの変更権限を限定し、技術的にアクセス制限する
- ・システム管理業務や、ファイルや設定の変更権限を、記録の内容に責任を持つ職員とは独立した職員にアサインする
- ・アクセス権限者のリストを維持する

▷小さな組織におけるセキュリティ任務のアサイン

PET製剤施設や医療用ガス製造施設のように小さな組織あるいは職員が少ない施設においてセキュリティ任務を独立した職員にアサイン出来ない場合、以下のような代替え管理戦略をとることを推奨する。

- ・同じ職員がシステム管理業務を行い記録の内容にも責任がある場合には、第三者に(セキュリティ)設定と(データの)内容を確認させる
- ・第三者による確認が難しい場合、当人が設定と自分の作業を再度チェックする

3-5. コンピュータのログインアカウントを共用すると、なぜFDAは気にするのか？

■ ガイダンス要旨

▷ 変更権限の限定

コンピュータによるMPCRなどの記録、あるいはコンピュータへのラボデータ入力を権限者以外が変更できないように、適切な管理を行わねばならない。

▷ 作業者の特定

作業者を特定出来るように文書管理を行わねばならない

§ 211.68(b)、§ 211.188(b)(11)、§ 211.194(a)(7)、
§ 211.194(a)(8)、§ 212.50(c)(10)

・ ログインIDが共用されている場合、作業者を特定することができずCGMP不適合となる。文書管理を含めシステム管理をCGMPに従って設計し、製品品質を確実にすることをFDAは求める(例 § 211.100、§ 212.50)

3-6. 記入前の記録用紙はどのように管理すればよいか？

■ ガイダンス要旨

▷ 製品品質を保証する文書管理が行われていること

(§ 211.100、 § 211.160(a)、 § 211.186、 § 212.20(d)、 § 212.60(g) を参照)。

▷ 記録用紙の管理

ワークシート、ラボノート、MPCRなどの記録用紙が使われている場合、記入前の記録用紙を品質部門もしくは以下の様な手法により管理するとよい・頁番号を記載した記録用紙のセットを必要に応じ発行し、発行した全記録用紙を使い切った時点で、それらの整合性を確認する・未完もしくは書き損じた用紙は、差替理由書とともに正式記録の一部として保存する(例: § 211.192、 § 211.194、 § 212.50(a)、 § 212.70(f)(1)(vi))・許可されたノートブックの使用 文書管理グループの許可印がおされた頁番号つきの綴じられたノートブックを使うようにすれば、ノートブックのページ抜けのみならず、未許可のノートブックの使用も発見できる。

3-7. 監査証跡はどの程度の頻度でレビューしなければならないか？

■ ガイダンス要旨

▷ 監査証跡レビューのタイミング

重要なデータの変更を捉える監査証跡は、記録ごとにそれらが承認される前にレビューすることを推奨する。

▷ 監査証跡の対象

日常的にレビューすべき監査証跡の対象には以下を含むこと

- ・ 製剤テスト結果の変更履歴
- ・ サンプルの試験シーケンスの変更
- ・ サンプルIDの変更
- ・ 重要なプロセスパラメータの変更

▷ システムの複雑さや意図した用途に基づき、監査証跡を計画的に日常レビューすることを推奨する。

協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分2018/8/10

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. Failure of your quality unit to exercise its responsibility to ensure the API manufactured at your facility are in compliance with CGMP.

Your firm performed retesting or manipulated data after obtaining out-of-specification (OOS) or other unacceptable results. For example, investigation 2016-C-023 stated that the system suitability test (SST) was nonconforming and that “some data were manipulated to meet SST specification” for the high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of your raw material (b)(4). You attributed the root cause to your firm’s “lack of awareness of the seriousness” of CGMP deviations, and to an “environment where test data could be easily manipulated.” Your investigation stated that you reanalyzed the crude sample and concluded that it met the specification. You provided no further details on the root causes and on the effect of using a system that failed SST to test your raw material.

Your response stated that no product in distribution was found to be OOS, but you included no data to support this conclusion. Your response is inadequate. You identified additional data integrity issues, but failed to provide details regarding the corrective measures your firm has implemented. In response to this letter, provide a thorough assessment of your overall system for investigating deviations, discrepancies, OOS results, complaints, and other failures. In addition, provide a retrospective review of all distributed lots within expiry to determine whether your firm released lots not conforming to established specifications or appropriate manufacturing standards. For more information about handling failing, OOS, out-of-trend, or other unexpected results and documentation of your investigations, see FDA's guidance document, Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, at

協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

1. お客様の施設で製造されたAPIがCGMPに準拠していることを保証する責任を果たす品質ユニットの失敗。

会社は、仕様外 (OOS) やその他の許容できない結果を取得した後、再テストまたはデータ操作を実行しました。たとえば、調査 2016-C-023 では、システム適合性テスト (SST) が不適合であり、原材料 (b)(4) の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析に対して「SST 仕様を満たすために一部のデータが操作された」と記載されています。

協和発酵バイオのWarning Letterと行政処分

<https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm617419.htm>

その根本原因は、CGMPからの逸脱に対する「深刻さに対する意識の欠如」と「テストデータを簡単に操作できる環境」に起因しています。調査の結果元のサンプルを再分析し、その仕様を満たしていると結論付けました。根本原因と、SSTに障害が発生したシステムを使用して原材料をテストした場合の影響について詳細は提供していません。

出荷済みの製品が OOS であるとは見つからなかったと回答しましたが、この結論を裏付けるデータは含まれていませんでした。あなたの応答は不十分です。追加のデータ整合性の問題を特定しましたが、会社の実施した是正措置に関する詳細を提供できませんでした。この手紙に応じて、偏差、不一致、OOS結果、苦情、およびその他の障害を調査するためのシステム全体の徹底的な評価を提供します。

さらに、有効期限内に出荷されたすべてのロットの遡及レビューを行い、会社が確立された仕様または適切な製造基準に準拠していないロットをリリースしたかどうかを判断します。失敗、OOS、トレンド外、またはその他の予期しない結果および調査の文書化の処理の詳細については、下記のFDAのガイダンスドキュメント(医薬品生産のための仕様外(OOS)テスト結果の調査)を見るように。

<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070287.pdf>

2. Failure to exercise sufficient controls over computerized systems to prevent unauthorized access or changes to data, and failure to have adequate controls to prevent omission of data.

2. 不正アクセス、データの変更を防ぐコンピューターシステムに関しての十分な管理の実施の失敗とデータを棄却を防ぐ適切な管理の失敗

Data Integrity Remediation

Your quality system does not adequately ensure the accuracy and integrity of data to support the safety, effectiveness, and quality of the drugs you manufacture. We acknowledge that you are using a consultant to audit your operation and assist in meeting FDA requirements. Each third-party consultant used by your firm must be qualified for their specific assigned function, including data integrity remediation.

データインテグリティの改善

貴社の品質システムは、貴社が製造する医薬品の安全性、有効性、および品質を裏付けるデータの正確性と完全性を適切に確保していません。貴社は、業務を監査し、FDA の要求事項を満たすためにコンサルタントを利用していることを認識しています。貴社が使用している各第三者コンサルタントは、データの完全性の改善を含む、割り当てられた特定の機能に対して資格を有していなければなりません。