

データインテグリティ

FDAのWarning Letterとガイドラインより

1) 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

<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 鹿島の製造所

- ・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、資格のある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
- ・資格のある第三者の専門家を

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)手順を定期的を確認すること

▷ (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がないように、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.

原薬が規格に適合しているとの完全なデータを維持できていない。

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.

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>.

試し打ちは、HPLCの条件を確認するために行っているとの説明であるが、標準品の代わりにテストサンプルを使っているかを説明していない。

また、この試し打ちがシステムシュータビリティテストに加えて行っているかを説明していない。

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.

電子データとして保存されていた報告されていないデータを認めていたが、それをGMPとして適切に対応していなかった。

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

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

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.

あなたの品質システムは適切にデータを保証していない。

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

改善にあたって適格な人にコンサルティングを受けることを強く推奨する

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.
- 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.

- 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.

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.

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.

- 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.
- 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.
- 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.

2) データインテグリティ GMP PlattForm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 Platt Form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。