試験室におけるデータインテグリティ（DI）対応

脇坂 盛雄　（株）ミノファーゲン製薬　顧問

1　FDA のデータデータインテグリティ（DI）の指摘事項

データインテグリティ（DI）は欧米でガイドラインが出ており，FDA の DI に関する指摘が増えています。

2017 年の中国製造所への FDA の警告状（WL）：

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

2017 年の日本の製造所への FDA の警告状：

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

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

2. データの検証が不十分なまま出荷した。

• 再試験を実施

科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。

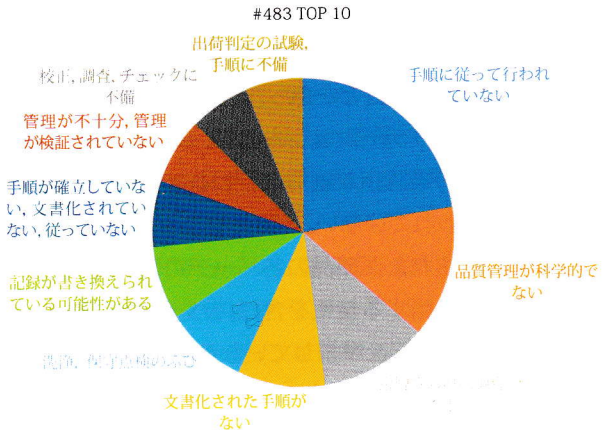
• OOS/OOT の運用が不十分であった。

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のコンサルティング

2019 年の FDA の査察の傾向とその分析：

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



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。

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。

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

また FDA は，Q&A を含め指針を発出して，品質保証における 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 を発出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，規格を満たす品質であることを担保する記録がないことを深刻な問題として捉えており，FDA の苦悩・苦々しさが WL の記述から読み取れる。

“data の完全性”，“コンピュータのセキュリティ”の欠陥は，電子 data のみならずマニュアル 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を講じてない”との WL においては，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の CAPA を立案することをしがちであるからである（データの完全性の対応を求めている）。

FDA は，査察時に試験室におけるコンピュータ管理を観察し，PW を共有使用している状況から，#483；“CFR 211.165 (a) and (b)”を発出はしている。コンピュータ管理に関連して，data の管理にも問題があることを懸念しているのが背景にある。

⇒指摘事項を通して，DI について何をすべきかが見えてきます。PIC/S の DI ガイドラインの最終版が 2021 年 7 月に発出され，訳もされています。筆者も訳したものをメルマガで紹介しています。それまで分かったようで分からないのが DI でした。訳するために何度も読むことで，DI が理解できました。ぜひ，読まれることを推奨します。

下記に目次を掲載しました。目次を見るだけでも，DIの全体像が把握できます。

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 に全訳を掲載

DIの全体像について説明している箇所を下記に紹介

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。

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」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。

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。

⇒いくつかの日本の製造所もDIの不備によるFDAのWLをもらっています。厚労省としてもDIに関する対応を必要と判断し，改正GMP省令では下記を追加しています。

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

六　前各号の業務に係る記録を作成し，これを保管すること

⇒これは欧米で求めているDIではなく，GMPの基本です。

逐条解説：https://www.pref.fukuoka.lg.jp/uploaded/attachment/137067.pdf

(2) 医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書並びに同令第2章に規定する記録の信頼性（いわゆるデータ・インテグリティ）の確保に係る業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については，当該文書及び記録の種類，内容等に応じて，その信頼性の確保に関して熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し，その職責及び権限を含め，GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。いわゆる裏マニュアル，二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外であるが，医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については，PIC/Sの関連ガイダンス文書 PI 041 "GOOD PRACTICE FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS" 等が参考になるものであること。

⇒欧米の求めているDIに近づけるために，逐条解説において，「医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については，PIC/SのDI関連ガイダンス文書等が参考になるものであること」と説明しています。これでは，PIC/SのDIガイダンスで求めていることを日本の当局が求めているかどうか明確ではありません。ではど

こまで求めているかについては，当局のGMP適合性調査や無通告査察での指摘事項になります。

FDAの製造所へのGMP指摘事項（483Form）は開示されています（有料）。ところが日本ではPMDAの査察事項は開示されていません。PMDAが講習会でその指摘事項の一部を紹介，また改善命令の指摘事項しかわかりません。私たちはそれを“過去問”として自製造所で対策しておくことが重要になります。学校の入学試験，資格試験を受ける時，多くの人は“過去問”問題集を購入して勉強します。なぜならそこから多くの／類似の問題が出るからです。自製造所に”過去問“を検証して対策する仕組みが日本にも欲しいものです。ようやく，PMDA査察の指摘事項の内，他の製造所にも対応して欲しいことは開示することが決定され，年に一度の「定期公表」（初回の定期公表は2023年6月を目標）と，早急に業界への周知・注意喚起が必要と判断された場合の随時公表（2022年4月予定）される「臨時公表」としてスタートします。それが出ると，まさに過去問としてそれが出来ているかどうかをチェックすることになります。

DIのガイドラインを理解し，その対応を行い，米国の査察を受けるなら，FDAの指摘事項を過去問とし，PMDA，都道府県の査察を受けるなら，今度PMDAが開示する指摘事項が出来ているかを確認することになります。

これまでにPMDAがGMP適合性調査等でDIに関連する事項で指摘していること（講習会）を一部下記に紹介します。

- 試験データの信頼性を確保できない。試験結果のみで試験記録が全くないため，実際に行われたか不明
- 品質管理部門や製造部門へ配布されたGMP文書は，作業者が自由にコピーできるなど管理された状況でない。
- 天秤にプリンターがないので，記録ない。
- TLCが写真に撮られていない。
- 試験検査指図記録書が何回も発行できる仕組み
- 試験者がOOS/OOTを出さずに再試験ができる
- 試験検体のサンプリング量や使用量を確認していない。
- 管理責任者による基準書の承認日のバックデートやCOAの誤記の見逃しなどがある
- 試験記録用紙を適切な理由無く，責任者の承認を得ずに幾度も再発行。
- きれいな記録を残そうと新しい用紙に書き換えし，元の記録用紙（原本）を破棄。
- 過去のIR試験結果のPDFファイルを加工して，印刷。パスワード無し，もしくはIDを共有して，誰もがデータを修正・削除できる状態となっている。
- Softwareをアップデートしたら，過去の電子データを見ることができなくなった。
- 重要な試験の電子データのバックアップを取っていない。

× **Attributable（帰属）**

- 製品試験の記録書には各試験項目について実際に試験を行った日付と試験者の署名が無かった。

× **Contemporaneous（同時的）**

- 試薬の調製時に，試験者は手順書を見ながら作業を行っていたが，作業の都度必要な記録をしていなかった。

× **Complete（完全であること）**

- 試験記録書には「手順書の通りに実施した」の項目にチェックを付ける様式としており，実際の操作の具体的な記録がなかった。

  上記のような記録が残っていない場合には，実際に試験が行われたか，手順書どおりに実施されたかがわからないうえに，問題が発生した際に原因を正しく究明できないと，文書管理の重要性を強調した。また，試験結果が数値で出ないTLCや無菌試験については，あとで客観的に判断できる，または複数人で確認できるようにすることを求め，必要な記録を確実に残すよう注意した。

⇒試験者が目視で判断する場合，無菌試験／重金属試験／ヒ素試験などについてダブルで見ることをPMDAが求めています。ダブルにすればDIかというと，そうではないです。ダブルチェックでも偽装はできますし，実際ダブルチェックでも多くの偽造がありました。DIは人で判断するよりも，装置やコンピュータを活用することで人の偽造を防ぐことが目的です。人が目視で判断す

ることを全てダブルで行うとしたら，崩壊試験や操作も全てダブルになります。日本当局のDIの指摘の方向性は本来のDIとは違うように感じています。しかし，当局の指摘は過去問になりますので，やらざるを得ません。これについてはPMDAと業界でぜひ話し合っていただきたいです。

最近のPMDAの指摘事項では，従来の日本流DIから一歩踏み出し，PIC/SのDIガイダンスで求めていることを指摘されていました。

2 GMP省令改正におけるデータインテグリティ

データインテグリティに関する指摘事項

https://ptj.jiho.jp/article/146459

日本PDA製薬学会第28回年会　GMP省令の改正点に関連する査察指摘事例

ここ数年世界の査察当局やPIC/Sなどから相次いでガイダンスが発行されたこともあり，GMP省令改正においても第8条，第20条に定められたデータインテグリティ関係の要件。これに関連する指摘事項として紹介されたのは，データの原本性に関するものであった。その具体的な内容は以下の通り。

「電子的に得られたデータは印刷した紙媒体のデータを“生データ”と定義しており，“生データ”に関する管理手順は定められていたが，“生データ”の根拠となる電子データについては管理手順を定めていなかった」。

志岐氏は本事例について「この事例では，バックアップを行っていなかったため，誤操作や装置の故障等によって“生データ”の根拠となる電子データが失われてしまう可能性があった。またオリジナルのデータが失われることで，印刷したデータがオリジナルデータを正確に反映していることを保証できなくなる可能性があり，管理手順がないため，電子データが失われる，あるいは失われても検知できない可能性があった。さらに電子データの保管期間が設定されていないため，削除された場合“生データ”の保管期間中に，その根拠となる電子データを参照できなくなる可能性があった」と問題点を列挙した。

⇒PIC/SのDIガイダンスでは紙が原本であっても，分析装置やコンピュータに電子データが残っている場合があり，それをメタデータとして改竄されないように管理することを求めています。まさにそのことをPMDAは求めています。PIC/SDIガイダンスは参考にすることなのか必須事項なのか，いかにも日本的な曖昧な位置づけになっています。

下記の記事もまた，DIで何をすべきかを理解する上でとても役立ちます。

その中でポイントを抜粋して紹介します。

データインテグリティ確保と適切な査察対応

環境モニタリングシステム運用における規制要件準拠の要点

ヴァイサラ　2022/03/01

https://ptj.jiho.jp/article/147012

■要点1．査察対応で押さえるべき5つの要点

①　SOP整備，

温湿度監視SOPに許容基準が記載されていない。

②　手順のトレーニング

複数のSOPについて，トレーニングの記録が存在しない。

③　GxPの原則に則った校正

製造機器がスケジュールに沿って校正されていない，一部の製造機器は一度も校正されていない，校正に関するSOPに改定日が記載されていない。

④　バリデーション

⑤　変更管理

■要点2．大原則は「手順を定め，遵守し，記録する」こと

これらの指摘内容に共通するのは，「適切に手順を定め，それに則り作業し，記録しているか」という根幹部分に不備があったことである。CMS運用も含めて，GxP活動を行う中では，手順策定とその遵守・記録という一連の作業が非常に重要になることが読み取れる。

「査察官は，文書化された手順はあるか，手順が目的に合っているか，手順に正しく準拠していることを証明できるか（正しく記録されているか），という3点について質問します」とダニエル氏は解説する。まさに手順策定・遵守から記録に至るまでを査察官が非常に重要視していることが表れている。

■要点3．システム全体を通して堅牢性を確保する

手順を遵守して記録を正確に残すということは，行われる作業の堅牢性を確保することにほかならない。そしてCMS運用において，取り扱うデータも膨大になることから，人によって実施される作業とともに，システム自体の信頼性が担保されなければならないことも考慮すべきである。

「すべての収集データが，そのライフサイクルを通じて完全で，一貫性があり，正確な範囲であること」とするデータインテグリティの定義を紹介している。これは，ALCOA原則に示されるデータインテグリティの要件を満たすために，システムそのものと人が介在する作業全体を通して，堅牢なプロセスを構築する必要があることを示している。

A＝責任の帰属が明確である
L＝判読可能である
C＝データ発生と同時に記録された
O＝原本または原本から正しくコピーされたもの
A＝正確である

＝これに

Complete　完全性　確実にすべてが含まれ，見逃しがない，こと

Consistent　一貫性　承認されて，各データ取り込みメソッドと手順，ワークフロー，レポートテンプレート，ラボのオペレーションを実行するシステムをベースとすること

Enduring　永続性　記録が確実に維持され保護されるメディアの使用

Available　可用性　必要に応じて記録にアクセスできること

を加えてALCOA＋と呼んでいる。

https://www.chem-agilent.com/contents.php?id=1005674

■要点4．データインテグリティ確保の課題とは

「リスクベースのバリデーション実施」や「監査証跡の確認」，システム変更やソフトウェアアップデートも見据えた「変更管理」，災害時復旧などの「事業継続計画」といった事項をはじめ，データインテグリティ維持のために必要な要素が列挙されている。

モニタリングシステムでデータインテグリティを確認するための要素

1）リスクベースのバリデーション実施
2）変更管理
3）監査証跡の確認
4）適切なシステムとサービスプロバイダ選択
5）ITの適合性およびシステムバリデーション
6）事業継続計画
7）正確性の確保
8）定期的なアーカイブ

■要点5．規制準拠と業務効率化をサポート

規制に準拠するためには，データインテグリティ要件を満たし，査察でも重要視される手順の作成・遵守・記録までを含め，システム全体で信頼性の高い運用を行うことが必要だということがわかる。そしてそのためには，前述のように適切なシステムとサービスプロバイダの選定も鍵を握るだろう。

⇒「DIは製造の設備まで求められますか？」との質問を受けることがあります。それに対しては，「データの信頼性確保ですから，当然必要ですが，FDAは今QCの試験室でのデータについて指摘をだしており，まだ現場の設備についての指摘はほとんどないので，先ずはQCの試験データのDIを行うこと」と返答しています。

3　データインテグリティの対応，理解を深める

望月 清氏のメルマガは，多くのFDA指摘事項の紹介もあり，とても参考になります。

ラボにおけるERESとCSV　望月 清氏

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

(1) 連載にあたり
(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

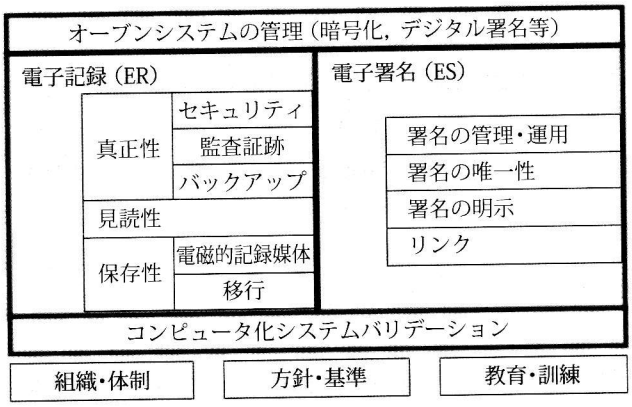
（8）FDA のコンピュータ指摘
・ウォーニングレターにおけるコンピュータ指摘の傾向

（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

ERES 指針の要件



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。

⇒

では具体的に QC で何をするかを見ていきます。

1）DI に関するルールを定め SOP を作成する。
2）SOP の教育訓練を行い記録する。
3）人による判断をできるだけ減らし，DI 管理にする。
4）QC がデータ修正できないようにする。
5）LIMS/ エンパワーなどの分析管理システムを導入する。
6）分析装置は DI 対応とする。
・監査証跡
・自動バックアップ
・アクセス制限可能
7）QC にて試験検査記録の第二者による確認を行うように，監査証跡に確認／イベント（エラー，再計算，予定外のアクセスなど）情報の確認を行う。それを QA（第三者）においても毎ロットについて問題ないことを確認する。

8　メタデータ（紙が原本でも電子データがある／そのデータを説明するデータなど）についても管理を行う。

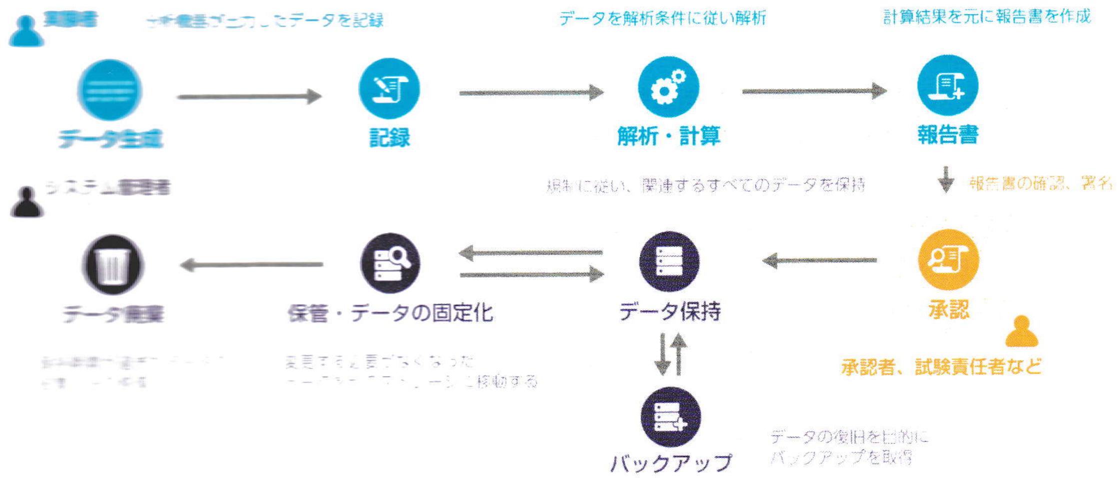
9　紙を配布するときには，それが真正コピーであることがわかるようにする。

10　DIガバナンス管理を行う。

11　FDA/PMDAのDIに関する指摘事項を常にモニターし，必要によりその対応を実施する。

MHRA（イギリスの医薬品・医療製品規制庁）のガイダンスが定めたデータのライフサイクル

https://www.rp.co.jp/solutions/008-dataintegrity/



日本ウォーターズのセミナー資料より：（https://www.waters.com/waters/ja_JP/Data-Integrity/nav.htm?locale=ja_JP&cid=134942023）

セキュリティの要件；

・目的；生成されたデータのインテグリティと信頼性を保証する。

・必要なこと；

　・個別アカウントと厳重なパスワード管理

　・アクセスレベルの制限

　・業務に即した最小限の権限設定

　　・データの削除や変更の防止

　　・日付／時刻の設定の変更の防止

　　・ファイルのコピーや名前の変更の防止

　　・厳密なトレーニングも必要

システム管理の要件；

・目的：データの検索と変更管理

・必要なこと；

　・トレーサビリティとアーカイブのプロセス

　・電子記録が利用可能であること

　・HPLC システムへのアクセス権を取得する手順

　・アクセスできる人の登録

完全なデータの要件；

・目的；完全な生データが利用可能であること，最終結果のインテグリティを担保すること

・必要なこと；

　・試し打ちの目的と使用に関する特別な注意

　・全ての生データが保持されていること

　・全てのメソッドのすべてのバージョンが保持されて

いること

確認の要件；

・目的；システムの機能と計算が毎回動作することの保証

・必要なこと

・GMP 関連コンピューター化システムの特定とバリデーション手順

・装置購入前の URS の作成

・装置がその使用目的に合致していることの証拠

・適格性評価された装置のみを使用

・完全にバリデーションされたコンピューター化された管理システムのみを使用

オーティットトレイルの要件；

・目的；データの履歴の提供

・必要なこと

・オーディットトレイルの機能の存在

・オーディットトレイルの適切な設定

・レビューの手順の存在

・手順に即したレビューの実施（一貫性）

サンプルの取り込みの SOP；

・テスト注入；システムの準備ができているかどうかのチェック

・“何“を定義；

・実サンプルはいけない

・できる限り標準試料を

・実サンプルに似た独自の溶液

・“どのように”使用するかの定義；

・削除してはいけない

・見た目のチェック，敬さん，レポートをどのように評価するか

・基準にマッチしなかった場合の処置

・“いつ”実施するかを定義

・分析が連続でない場合にはいつでも

・サンプルセットの一部として，1 つのインジェクション

・システム適合性；サンプルセット／結果セットの一部として

・システム適合性が不合格だった場合…または合格した場合の次のステップを定義する

・分析を継続するには，正当性をもって最初から繰り返す

⇒

査察での DI に関する体験事項等

・ゴミ箱にデータが捨てられていないか確認された。

・記録の日付をチェックし，承認日と実施日の逆転がないかなど確認された。

・指図書の発行方法について質問された。

・試験実施者が教育訓練されていることを確認した。

・監査証跡のレビュー方法について質問された。

・修正箇所があまりに多いと疑われる。（FDA の査察で何故修正箇所が多いのか，修正箇所が多いときは逸脱にすべきではないかと言われたことがある。）

・バックアップはどのようなタイミングでどこに保管されるのかについて質問された。

（地震や洪水でバックアップデータがダメになる可能性があるので，できれば離れた場所のサーバに保存する必要がある。）

・試験者がアドミニストレータの権限を付与されていないか訊ねられた。

・HPLC の再解析が必要になった場合にはどうするのか質問された。

（ベースラインの処理法の変更など）

・天秤は最低限プリンターが必要。プリンターが接続されているにも関わらず使用されていなければ改ざんを疑われる。（少し古い情報ですが）

・時計の管理方法（パソコンの時計，壁に掛けられた時計の時刻を記録に残す場合）について決める必要がある。

先ずは，PIC/SDI ガイダンスを理解し，できる範囲でそれに準拠した SOP を作成します。その SOP 研修を行い，それに従った記録を残します。その記録が適切かどうかは QC としてまず第二者確認を行い，それが適正に行われたかの第三者確認を QA で行います。問題があった場合や FDA/PMDA の DI に関する指摘事項で未対応な場合について変更管理を行って対応していきます。