

平成30年度第2回京都府薬事講習会

医薬品の製造等で求められる データインテグリティについて

株式会社島津製作所 分析計測事業部

荻本 浩三

2019年3月4日

医薬品の製造等で求められる データインテグリティについて

1. 業務の信頼性

2. 設備・分析装置に対するガイドライン

- PIC/S GMPガイドライン コンピュータ化システム(Annex11)

3. 紙の記録に対する対応

- PIC/S データインテグリティガイダンス

4. 品質試験に関する当局の警告書

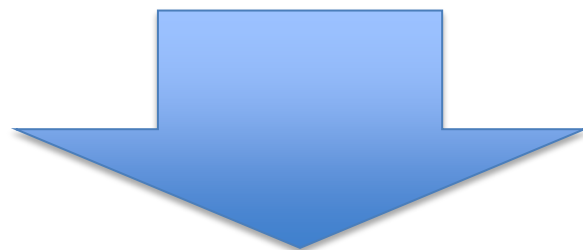
- 米国FDAの警告書

5. Data Integrity対応のポイント

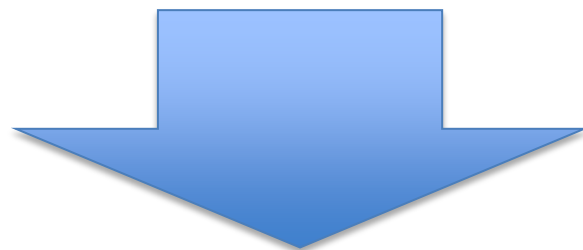
1. 業務の信頼性

製品品質の確保

製品品質の確保



業務(製造・品質試験)の信頼性



設備・試験装置の信頼性



データの信頼性(データ改ざん事例 1)

■ 免震ゴム検査データの改ざん

- 出荷した免震装置ゴムの一部が**不正な申請書を提出して国の認定を受けた**(2015年3月発覚：東洋ゴム工業)

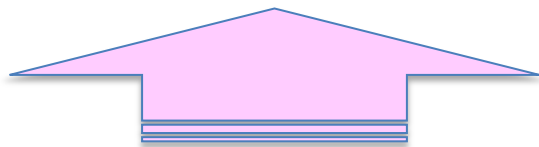
免震ゴムの製造



免震ゴムの性能試験



試験データの保存



**基準に適合するように検査データを改竄し、
認定を受けていた**

東洋ゴム、「免震データ改ざん」の深刻度

2007年の不正の教訓は生かされなかった

常盤 有未：東洋経済 編集局記者

2015年3月18日



免震ゴムの不正について謝罪する東洋ゴムの首脳陣（中央が山本社長、撮影：共同通信）

「(皆さまとの信頼を)自ら崩壊させるような事態に直面し、痛恨の思いを抱いております」――。

3月13日。大阪市で開かれた、東洋ゴム工業の記者会見。山本卓司社長は苦渋の表情で語った。だが、過去の教訓は、生かされていなかった。

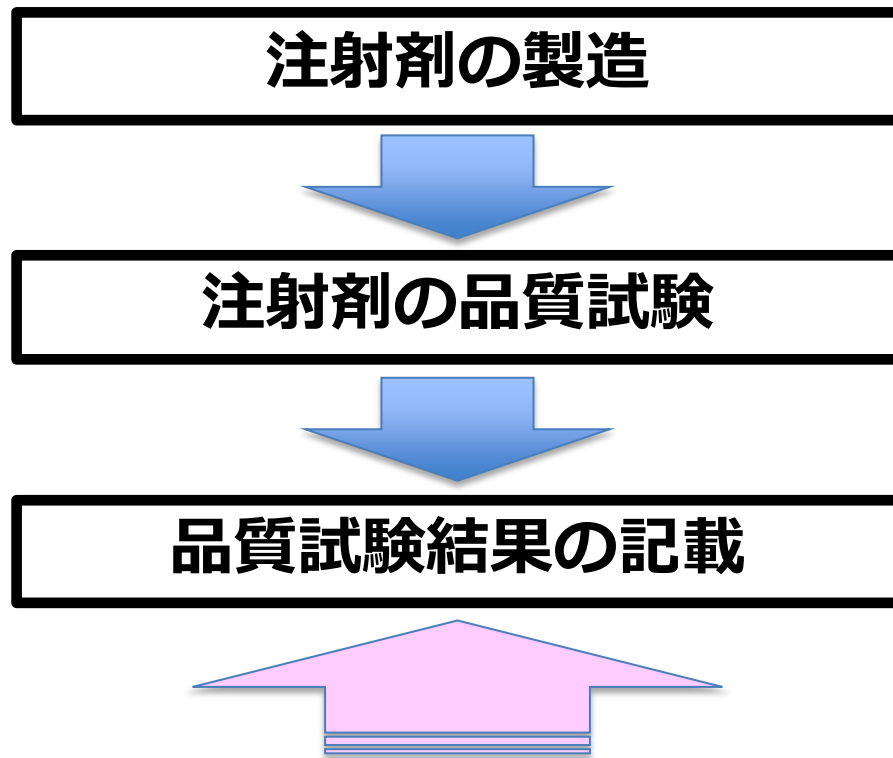
東洋ゴムの子会社、東洋ゴム化工品が2004年7月から2015年2月に製造・出荷した免震ゴム（高減衰ゴム）について、計55棟・2052基が、国土交通省の認定する性能評価基準を満たしていない“不適合な製品”だったことが判明した。取得した大臣認定のうち3製品は、技術的根拠がないのに認定を取得するため、“データを改ざん”した書類を国交省に提出していたという悪質さだ。後者については、自主的に認定の取り下げを申請し、国交省から取り消された。

出典：東洋経済 ONLINE

データの信頼性(データ改ざん事例2)

■ 品質試験データの改ざん

- 出荷前に行う試験十数項目のうち4項目について実施せず、虚偽の試験結果を記載(2011年1月発覚：田辺三菱製薬)



**品質試験を実施せず虚偽の試験結果を記載し、
該当製品を出荷していた**

田辺三菱製薬が注射薬を自主回収 業績影響は必至か

2011年1月26日

田辺三菱製薬は26日、子会社の田辺三菱製薬工場が栃木・足利工場で生産している医療機関向け注射薬について、製品の安全性を確保するために出荷前に行う試験を実施していなかった製品がある、と発表した。厚生労働省は同日、足利工場に立ち入り調査を行った。



対象となったのは「リプル注」、「パルクス注」、「リメタゾン静注」、「バズクロス注」の4製品。田辺三菱は、大正製薬が販売している「パルクス注」をのぞく、3製品6品目、約200万本を自主回収する。同日、東京都内のホテルで土屋裕弘社長（=写真=）が会見した。

経営責任について土屋社長は「医薬品メーカーとしての信頼を失う事態になったことは、申し訳なく思っている。今は危機的状況を乗り切るのが最大の責務」と事態を受けた辞任については否定した。また回収や今回の不祥事に伴う業績への影響については、「現時点では算定していない」（田辺三菱首脳）としている。

会見によると、昨年9月に足利工場で4製品の品質試験を担当する社員が試験をしていない、との告発があり、社内調査の結果、試験は行われていた、と告発を覆した。だがその後、報道機関による取材が始まったことから、社外弁護士による再調査を実施。担当者が一部試験をしていないことを認めたことや試験に使う製品数が少ないことから「試験をすべて実施していることを保証できない」と結論づけた、という。

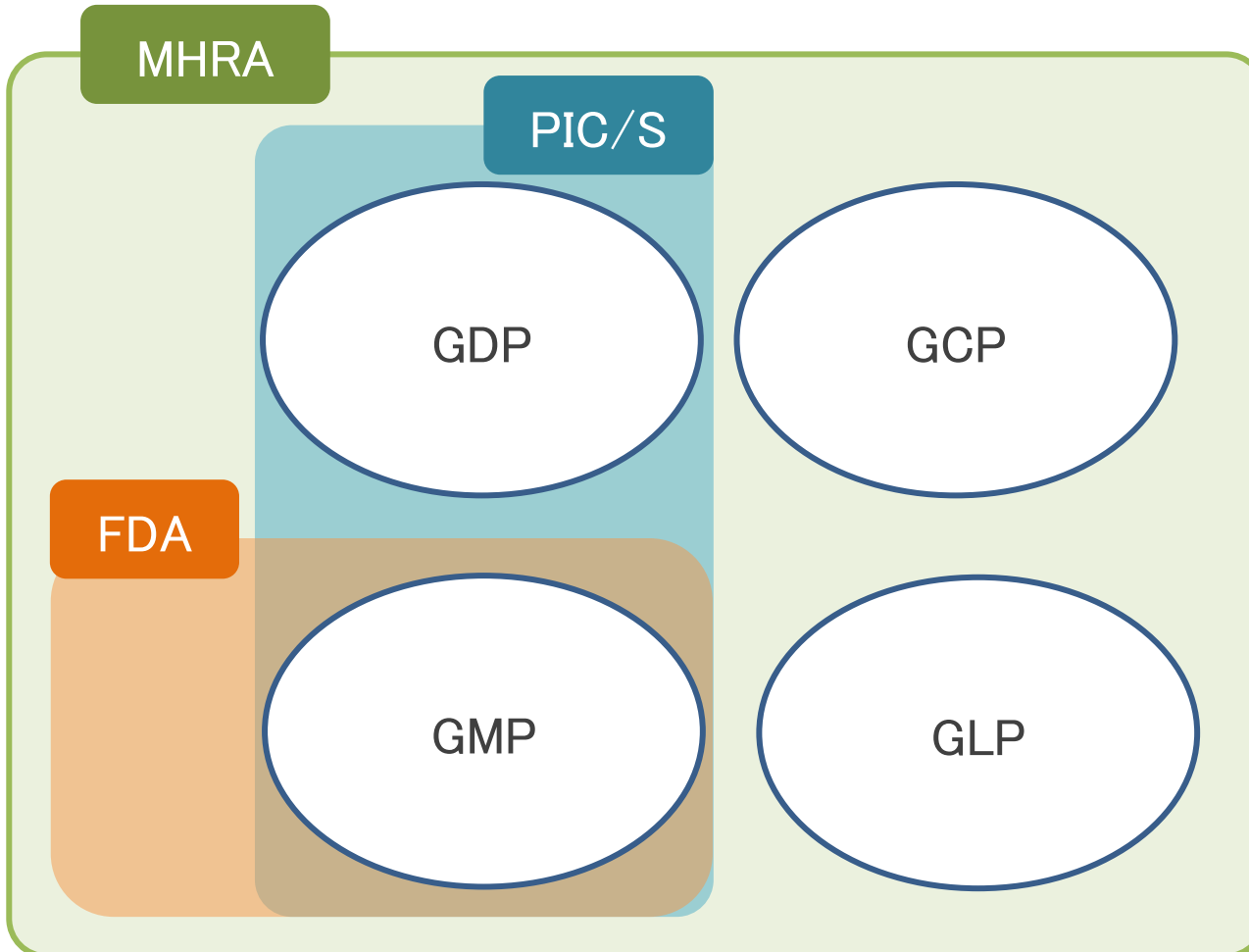
出典：東洋経済 ONLINE

医薬品関係のデータ信頼性に関わる動き

年	イベント
1974年	GMP(日本)施行 最新改正は2004年 厚生労働省令第179号
1997年	21 CFR Part 11発行 電子記録・電子署名に関する米国FDAの規則
2003年	Part 11の見直し Scope and Applicationを発行
2005年	厚労省ERES指針発行 日本における電子記録・電子署名の指針
2010年	コンピュータ化システム適正管理ガイドライン発行 施行は2012年4月から
2012年	PIC/S GMPガイドラインを活用 PIC/S加盟に向け日本国内でもPIC/S GMPガイドラインが活用される
2014年	日本がPIC/Sに加盟
2015年	MHRA(英国)がデータインテグリティガイダンスを発行(GMP分野)
2016年	PIC/S(ドラフト)、WHOがデータインテグリティガイダンスを発行
2018年	MHRAがデータインテグリティガイダンスを発行(GxP分野) FDA(米国)がデータインテグリティガイダンスを発行(GMP分野) PIC/Sがデータインテグリティガイダンス(ドラフト3)を発行

各ガイドンスの適用範囲の違い

- MHRA、FDA、PIC/Sガイドンスでは対象としているGxP適用範囲が異なる



- MHRA : GxP
- PIC/S : GMPとGDP
- FDA : GMP

2. 設備・分析装置に対するガイドライン

PIC/S GMPガイドライン

コンピュータ化システム(Annex11)

PIC/Sとは

- **Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme**
(医薬品査察共同スキーム)

- **加盟各国の規制当局者間の非公式な協定**

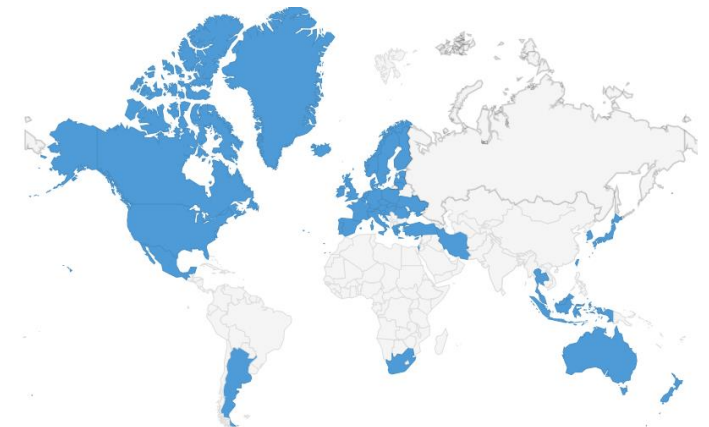
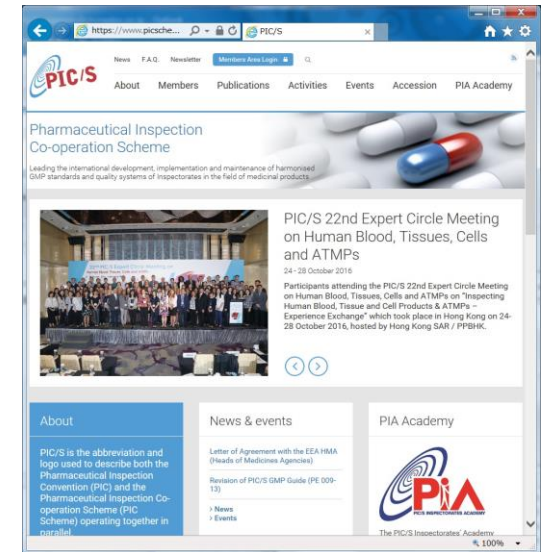
- 加盟対象は、製薬会社を査察する**各国の当局**

製薬会社には加盟資格なし



官民一体ではない

- 法的な拘束力を持たない
- 現在、49ヶ国が加盟している



厚労省からの通知

PIC/S GMPガイドライン活用

● 厚労省からの通知

平成24年2月1日付 事務連絡「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の別紙(1)～(16)には、PIC/S GMPの英語原文とその和訳が掲載

別紙(1) Part 1 / パート1
CHAPTER 1 品質マネジメント
CHAPTER 2 人員
CHAPTER 3 建物及び設備
CHAPTER 4 文書化
CHAPTER 5 製造
CHAPTER 6 品質管理
CHAPTER 7 委託製造及び分析
CHAPTER 8 苦情及び製品回収
CHAPTER 9 自己点検

別紙(2) Annex 1 無菌医薬品の製造

別紙(3) Annex 2 生物学的製剤の製造

別紙(4) Annex 3 放射性医薬品の製造

別紙(5) Annex 6 医療用ガスの製造

別紙(6) Annex 7 植物性医薬品の製造

別紙(7) Annex 8 原料及び包材のサンプリング

別紙(8) Annex 9 液剤、クリーム剤及び軟膏剤の製造

別紙(9) Annex 10 定量噴霧式吸入剤の製造

別紙(10) **Annex 11 コンピューター化システム**

別紙(11) Annex 12 医薬品製造における電離放射線の使用

別紙(12) Annex 13 治験薬の製造

別紙(13) Annex 14 ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造

別紙(14) Annex 15 適格性評価及びバリデーション

別紙(15) Annex 17 パラメトリックリリース

別紙(16) Annex 19 参考品及び保存サンプル

設備・分析装置に対する要求事項

PIC/S GMPガイドライン Annex11

● PIC/S GMP Annex11の構成

- Principle (原則)
- 1. Risk Management (リスクマネジメント)
- 2. Personnel (職員)
- 3. Suppliers and Service Providers (供給者とサービスプロバイダ)
- 4. Validation (バリデーション)
- 5. Data (データ)
- 6. Accuracy Checks (正確性の確認)
- 7. Data Storage (データの保存)
- 8. Printouts (印刷物)
- 9. Audit Trail (監査証跡)
- 10. Change and Configuration Management (変更と環境設定の管理)
- 11. Periodic evaluation (定期的な照査)
- 12. Security (セキュリティ)
- 13. Incident Management (事故の管理)
- 14. Electronic Signature (電子署名)
- 15. Batch release (バッチの出荷判定)
- 16. Business Continuity (事業継続性)
- 17. Archiving (アーカイブ)

データの保護、データのバックアップ

● PIC/Sガイドライン要求事項：データの保護

- アネックス 1 1 コンピューター化システム データの保存 7.1
データは、物理学的方法及び電子的方法によって損傷から守ること。 記憶されたデータはアクセスのしやすさ、可読性、正確性を確認すること。

● PIC/Sガイドライン要求事項：データのバックアップ

- アネックス 1 1 コンピューター化システム データの保存 7.2
すべての該当データの定期的なバックアップを行うこと。
バックアップデータの完全性と正確性及びデータを保存する能力は、バリデーションで確認し、定期的にモニターすること。

データの変更履歴、アクセス管理

● PIC/Sガイドライン要求事項：データの変更履歴

- アネックス11 コンピューター化システム 監査証跡 9.

リスク評価を基にして、あらゆるGMP上の**変更及び削除の記録の作成をシステムに組入れることを考慮すること**。（システムに組込まれた「監査証跡」であること。）GMP上の**データの変更或いは削除のための理由を文書化すること**。監査証跡は入手することができ、一般的にわかりやすい書式に変換可能で定期的に照査する必要がある。

● PIC/Sガイドライン要求事項：アクセス管理

- アネックス11 コンピューター化システム セキュリティ 12.1

コンピュータ化システムへの**アクセスを権限を与えられた作業者に制限するための物理的及び／又は論理的管理を設けること**。システムへの不正な入力を予防する適切な方法は、キー、パスカード、パスワードによる個人コード、生体認証、コンピュータ装置及びデータ記憶領域へのアクセス制限を含める。

データ(電子記録)の信頼性確保

データの信頼性

- ✓ 試験・分析データの保護
- ✓ セキュリティ
- ✓ 操作ログ(監査証跡)
- ✓ バックアップ

...



3. 紙の記録に対する対応

PIC/S データインテグリティガイダンス

紙ベースのデータインテグリティ

● 紙記録の管理

- 紙の記録は、データのライフサイクルを通して **ALCOA+を保証すべく管理** されなければならない。
- **紙ベースの文書を完成させるための手順書** には、個々の作業者を特定する方法、データの入力形式や文書の変更方法のための手続きが記載されていること。

● 記録管理の重要性

- 実施したことの証拠
- トレーサビリティ
- 製造された医薬品の良好な品質を担保するための根拠
- 苦情やリコールが発生した場合、調査目的のために使用される

紙記録の作成、配布、管理

● 紙記録の作成、配布、管理で実施すべき事項

- 文書は、固有の識別番号(バージョン番号を含む)が付与され、確認、承認され、署名、日付が記載されていなければならない。
- 文書は、手書きデータを記載するために十分なスペースを設けるようデザインされなければならない。
- 電子的に保存されたテンプレート記録については、次の**予防措置**が取られること。
 - マスターテンプレートは、アクセス管理されなければならない。
 - バージョンの生成、アップデートのプロセスは、明白かつ実用的に検証されたものでなければならない。
 - マスター文書は、許可のない変更から保護されなければならない。
- 発行済で未使用の旧文書とファイルは、回収され、適切に廃棄されなければならない。
- 発行されたすべての記録は、記録の正確さと完全性を保証するために、使用後に照合されなければならない。

使用時の管理、記録の記入

● 使用時の管理

- 必要であれば、**汚損から記録を保護するための措置**が講じられなければならない。（例：原料によって濡れる、しみがつく、等）

● 記録の記入

- **記録は、作業を実行した者が実施**しなければならない。
- 文書の空欄は、斜線で処理し、日付と署名を記録しなければならない。
- 手書きの記録は、**鮮明で読み易く**なければならない。
- **作業に関する記録は、作業と同時に記録**しなければならない。
- 記録は永続的なもの(消去できないもの)でなければならない。
- 記録は、記録者に帰属する固有の識別子を用いて署名、日付の記載がされなければならない。

紙記録の確認

● 紙記録の確認

- バッチ製造記録などの重要なプロセスの記録は、以下の通りでなければならない。
 - 作業されている時に、指定された要員（例えば：製造監督者）によって確認される
 - 品質保証部門にそれら(製造記録)を送る前に、製造部門で承認された人によってレビューされる
 - 製造されたバッチの出荷または配送の前に、品質保証部門によって確認され、承認される
- 承認されたテンプレートを使用して全てのフィールドが正しく完了していること、およびデータが合否基準と比較されていることを確認する。

電子システムのプリントアウト、真正コピー

● 電子システムのプリントアウト

- データを保存しない天びん、pHメーターまたは単純な処理装置のような非常に単純な電子システムは、直接印刷された紙記録を生成する。オリジナル記録には、記録作成者によって署名され、日付が入れられ、サンプルIDやバッチ番号などトレーサビリティを確実にする情報をレコードに記録されること。そしてオリジナル記録はバッチ処理記録に貼り付けられること。

電子システムのプリントアウト、真正コピー

● 真正コピー

- 真正コピーは次のように管理されなければならない。
 - コピーされる文書の原本を入手
 - 原本からの情報が失われていないことを保証している原本をコピー
 - コピーされた文書の確実性を検証し、「真正コピー」として新しいハードコピーに署名し、日付を入れる
- 電子データのPDFバージョンを作成することは阻止されること。

文書の保存、記録の破棄

● 文書の保存

- 記録をアーカイブするためのさまざまな手順（アーカイブボックスの識別、ボックスごとの記録リスト、保存期間、アーカイブ場所など）が整っていること。
- すべての記録は、以下の方法で保管されること。
 - 損傷または損失を防ぐ安全な場所
 - 容易にトレース可能で、検索可能な方法
 - 記録がそれらの保管された期間、耐久性があることを保証する方法

● 記録の破棄

- 保管期間後、記録の処分の手順が整っていること。
- 現在の記録が偶然に破壊されないこと。

4. 品質試験に関する当局の警告書

米国FDAの警告書

警告書の事例 1

● 指摘事項

- ✓ CDS(Chromatography Data System)に生データ削除・変更の制御機能が無い
- ✓ 分析結果が保管されているフォルダのデータを分析者が削除できる
- ✓ 監査証跡(オーディットトレイル)の機能が無い

● Warning Letter (2015-3-31, 320-15-08)

- Specifically, your high performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography (GC) data acquisition software, TotalChrom, did not have sufficient controls to prevent the deletion or alteration of raw data files.
- During the inspection, the investigator observed that the server that maintains electronic raw data for HPLC and GC analyses (the J drive) contains a folder named “Test,” and that chromatographic methods, sequences, and injection data saved into this folder can be deleted by analysts. The investigator also found that data files initially created and stored in the “Test” folder had been deleted, and that back-up files are overwritten.
- In addition, because no audit trail function was enabled for the “Test” folder, your firm was unable to verify what types of injections were made, who made them, or the date or time of deletion.

分析データが保護されていない

警告書の事例 2

● 指摘事項

- ✓ UVやIR,HPLC,GCの使用において、適切なユーザ名とパスワードを使用していない(同じユーザ名、パスワードを使用)
- ✓ 生データ(Raw data)の適切なバックアップを行うシステムが無い

● **Warning Letter** (2012-2-17, 12-NWJ-12, [21 CFR § 211.68(b)])

- Your firm did not put in place requirements for appropriate usernames and passwords to allow appropriate control over data collected by your firm's computerized systems including UV, IR, HPLC, and GC instruments. All employees in your firm used the same username and password.
- Your firm had no system in place to ensure appropriate backup of electronic raw data and no standard procedure for naming and saving data for retrieval at a later date.

ユーザ管理が出来ていない
データのバックアップが出来ていない

警告書の事例 3

● 指摘事項

- ✓ バッチサンプルが許容される結果が得られるまで再試験されている

● Warning Letter (2014-6-16, 320-14-11)

- Your firm lacked accurate raw laboratory data records for API batches shipped by your firm. The inspection revealed that batch samples were retested until acceptable results were obtained.



不合格のデータを破棄し、合格が得られるまで試験

警告書の事例 4

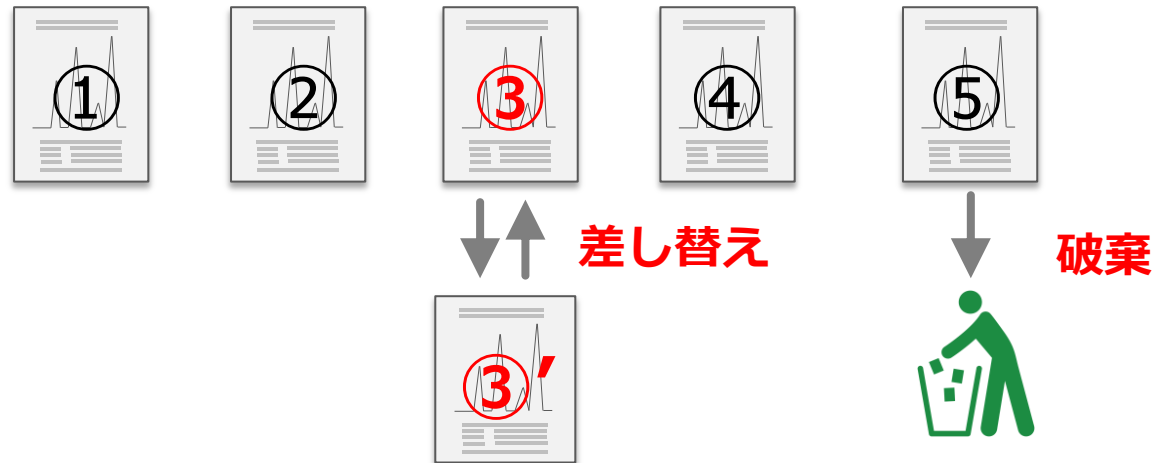
● 指摘事項

- ✓ FDA査察官は、生データの記録が引き裂かれているのを廃棄エリア内で見つけた

● Warning Letter (2014-6-16, 320-14-11)

- FDA investigator identified the presence of torn raw data records in the waste area

〔例〕 分析レポートの
差し替え、破棄



紙のレポートは容易に差し替えや破棄が可能
紙のレポートが最新の電子データと一致していることが重要

5. Data Integrity対応のポイント

ポイント1 電子データを管理

電子データが生成される**試験・分析装置**においては、**紙媒体だけではデータとしては不完全**です。**電子データの管理が必要**です。

問題事項

- ✓ 紙の試験結果は、全ての試験・分析データを含んでいない

データの管理が出来ていない

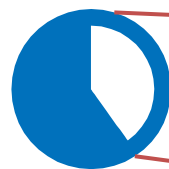
「紙」に印刷されたものは、「電子データの一部のみを人の目に見える形式に変換したもの」です。
すべての試験・分析結果を含んでいるのは電子データです。

紙には印刷されていない部分も含めてデータ



データを適切に管理する必要があります

電子データ



紙



紙に印刷されているのは、一部の電子データの情報

ポイント2 業務の信頼性

試験記録そのものが信用できない、業務の信頼性がない状況が発生しています。

問題事項

- ✓ バッチサンプルが許容される結果が得られるまで再試験されている
- ✓ 紙で承認している場合、紙のレポートを一部差し替えたり、破棄したりしている

試験業務の信頼性がない

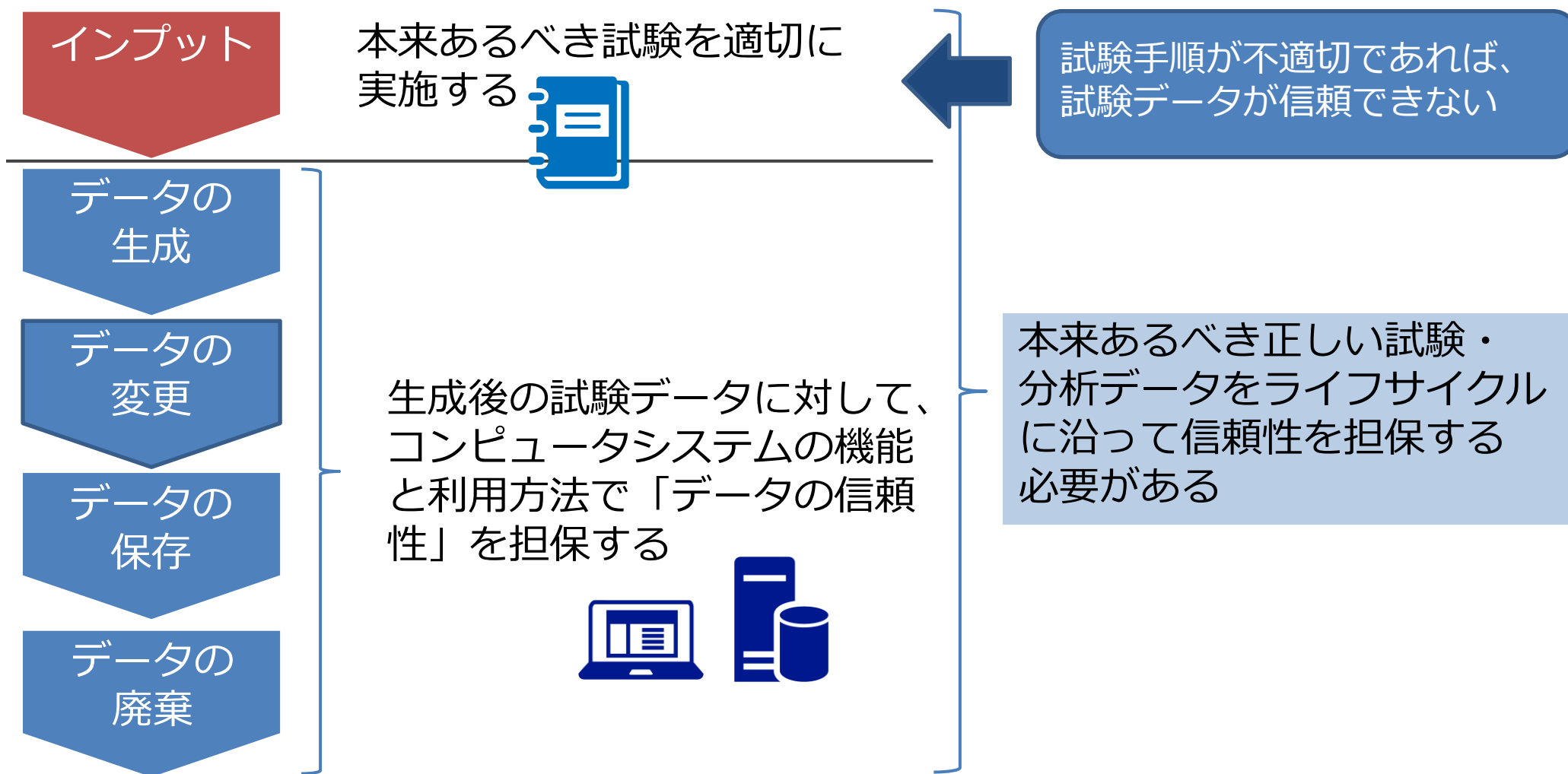
試験・分析データが生成された後の管理上の問題ではなく、そもそも**試験・分析データ自体が信頼できない**状態です



生成後のデータの信頼性が担保されていてもデータ自体の信頼性がないので、業務全体が不適合と判断されます

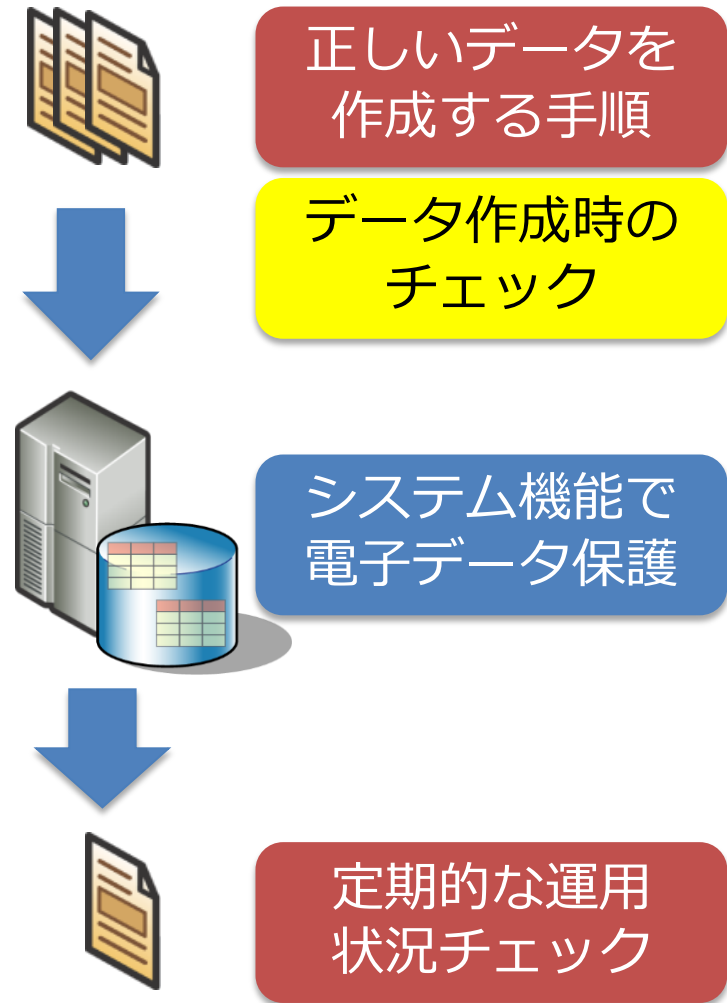
試験業務全体の信頼性を確保することが重要

正しい試験を実施し、その試験データの信頼性を担保することが強く要求されています。



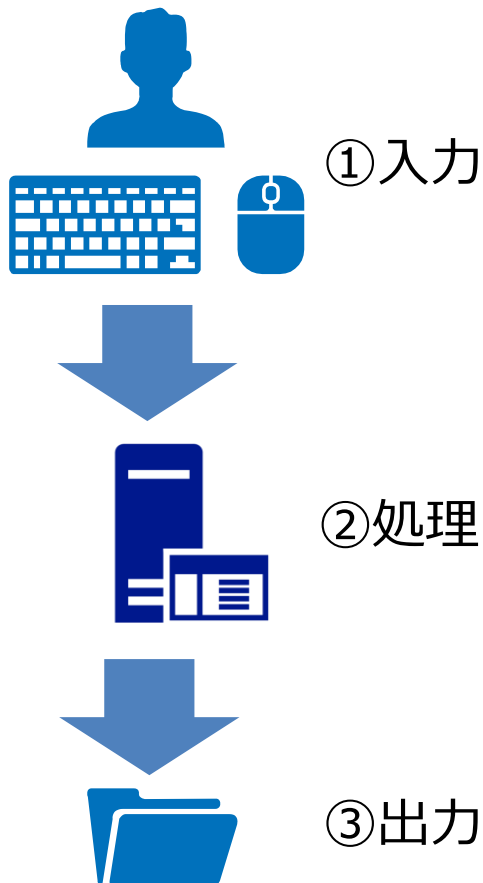
システム機能と運用の両輪が必要

- 業務上で**正しいデータを生成し、データが保護された状態を維持し、チェックする必要がある**
- データ生成までの手順をSOPで定義し、生成されたデータの正しさをチェックするSOPを作成する
- 電子データはシステム機能で保護
- **正しい運用が行われているか定期的にチェックする**



コンピュータシステムの基本特性を理解する

コンピュータのプログラムは基本的に同じことを繰り返して実施できる特性を持っています。

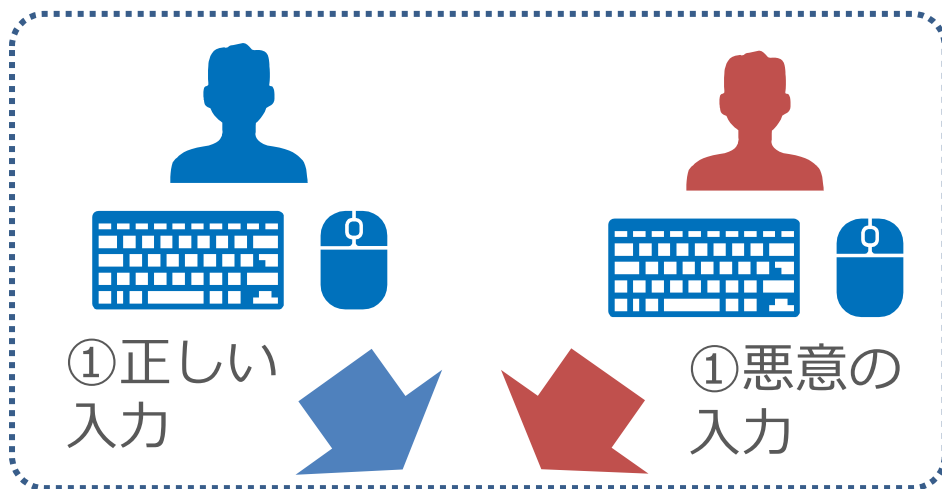


- キーボードから入力された文字やマウス操作をコンピュータは受け入れる
- 入力された情報に基づいて、あらかじめ定められた（プログラムされた）処理を実行する
- 処理結果をデータとして正確に出力して保存する

誰が入力しても同じ結果になることが保証されています

コンピュータシステムは人の悪意を見抜けない

コンピュータシステムは指示されたことを確実に実行するのみで、誤った操作や、**悪意を持った操作**でも、同じ結果を出力します。



- ① コンピュータは人が入力した内容を伝えるだけ
- ② 入力された内容に従って処理
- ③ **正しい入力でも悪意の入力でも同様に結果を出力**

悪意の入力をどのように抑制し、検知するかが重要

試験業務における性善説と性悪説

性善説と性悪説で試験業務を捉えた場合、試験が規格値外だったときに取る行動が変わってきます。

● 性善説

- 基本的に人間は善人であり、決められたことを確実に実施して他人を騙したりしない
 - 試験業務はすべてSOPに則って実施する
 - 試験結果が規格値外だった場合には、不合格の判定をする
 - 作業ミスがあった場合には、すべて報告しOOSなどの処置を行う

● 性悪説

- 基本的に人間は悪人であり、自分にとって利益があれば嘘をついたり他人を騙したりする
 - 試験途中で規格値に入らないと判断した瞬間に一時停止して再試験する
 - 試験結果が不満足だった場合、「**試し試験**」に位置付けを変更して再試験する

性悪説を前提としたリスク分析と セキュリティ対策の検討

性悪説にたって、各事象に対して抑制・予防・検知・復旧の4つの観点から対策を検討します。

個人の悪意を組織としてどう抑えるか、がポイントです。

事象	抑制	予防	検知	復旧
オペレータが試験途中で一時停止を行い、納得いくまで再試験を繰り返す	ログを確認していることをオペレータに通知し、悪意をもって一時停止しても発覚することを認識させる。 これにより、「ふとした出来心」で悪意を持たせることを抑制する。	試験業務自体を必ず2人で実施し、相互監視と責任を与える。	一時停止実施時にログが残るシステムを導入する。 試験責任者は、試験結果の承認前にシステムログで一時停止が行われていないか確認する。その後、担当者にヒアリングして疑義がないか判断する。	一時停止を行った理由が不適切だった場合には、試験結果を否認し、再試験を指示する

セキュリティ対策をどこまで実施するかは企業の判断に委ねられています。

各事象が表面化した時のリスクを鑑みた上で、なにをどこまで実施するのか、費用対効果を踏まえて検討することが重要です。

バッチ分析を何度もやり直す事例への対応

事象

オペレータがバッチ分析をやり直してチャンピオンデータを採用していた。

問題点

オペレータがバッチ分析を中止や中断する権限を持つことは問題ないが、オペレータが本来と異なる用途で機能を悪用した。

対策案

- 分析中止や中断実施時に記録が残す機能を実装する。
- 試験責任者は試験結果を承認する前に、分析中止や中断がなかったオーディットトレイルを確認する。
 - ✓ 分析中止や中断そのものが問題ではなく「なぜ」実施したのか、正当な理由があったのかオペレータにヒアリングする。

試し打ちに関する事例の対応

事象

不都合なデータは「試し打ち」扱いにして何度も分析をやり直した。

問題点

バッチを何度もやり直す事例と同様、オペレータが悪意を持って試験結果データを選んでいる。試し打ちをすること自体は業務上問題ないが、その制度を悪用している。

対策案

- 「試し打ち」に関するSOPを規定し、後から「試し打ち」扱いに変更できないようにする。
- 「試し打ち」扱いになっているデータが意図的なものでないか定期的に確認する。

紙のレポートと電子記録の紐付け要求への対応

事象

紙のレポートと紐付けられている電子記録を特定でき、最新であることを担保できるか。

問題点

紙のレポートは電子記録と一致していることが前提だが、紙のレポートだけ改ざんして作成することが可能。また、紙を印刷後に電子記録が変更される可能性があり、最新ではない情報でレポートを確認することになる。

対策案

- 紙のレポートには電子記録と紐付けられる情報が表示される機能を実装する。
- 試験責任者は紙のレポートを確認時、該当する電子記録をシステム上で表示して内容が一致していること、かつ、最新版であることを目視でチェックする。

まとめ

査察の潮流としては、単にコンピュータシステムの機能面と利用でデータの完全性を確保するのではなく、業務全体の信頼性が確保できているか、の観点で見られるようになってきています。

英国MHRAのWebサイトでは「Personnel Integrity」という言葉も使われており、人の行動を担保するのは簡単ではなく複雑な問題であると言及されています。

そして、「Trust, but verify」とコメントが出されており、人の行動をどのように精査するか、という点が焦点に当たっています。

正当な権限を持った人間の悪意を、組織としてどう食い止め、信頼性を確保すればいいのか、その観点から業務フローや手順を構築する時代が来ています。

医薬品の製造等で求められる データインテグリティ

データの信頼性

- ✓ 試験・分析データの保護
- ✓ セキュリティ
- ✓ 操作ログ(監査証跡)
- ✓ バックアップ

...



業務全体の信頼性

- ✓ データの信頼性
- ✓ 試験操作の妥当性
- ✓ 結果判断の妥当性
- ✓ 組織の健全性

...



Fin

ありがとうございました