

# 医薬品業界におけるデータインテグリティ実務対応

Data Integrity Implementation in Pharmaceutical Industries

**望月 清** Kiyoshi Mochizuki (CEO)

合同会社エクスプロ・アソシエイツ 代表  
Xpro Associates LLC

キーワード ... データインテグリティ、GMP、FDA、査察指摘

## 01 はじめに

医薬品業界においてデータインテグリティ対応が大きな課題となっている。そのため、海外規制当局や業界団体からデータインテグリティ対応のガイダンスが数々発行されている。また、FDA (Food and Drug Administration: アメリカ食品医薬品局) 査察における指摘内容は入手可能であり、査察現場においてどのようなデータインテグリティ指摘がなされているか把握できる。本稿では、ガイダンスだけではなくFDA査察におけるデータインテグリティ指摘をふまえたデータインテグリティの実務対応を以下の順に紹介する。

- 02 データインテグリティの基礎
- 03 データインテグリティを危うくする要因
- 04 FDA査察指摘の傾向
- 05 ラボにおけるデータインテグリティ対応
- 06 データレビューのデータインテグリティ対応
- 07 QAによる監査証拠のレビュー

## 02 データインテグリティの基礎

データインテグリティとはデータが完全で一貫性があり正確であること、つまりデータが信頼できることである。以下、データインテグリティの基礎として以下の説明を行う。

1. 目的
2. 要件
3. 電子記録の真正性確保
4. 信頼性基準
5. 用語

### 1. データインテグリティの目的

データインテグリティの目的は患者の安全性を確保することである。

### 2. データインテグリティの要件

データインテグリティの要件はALCOA原則(アルコア原則)、もしくはその拡張版であるALCOA+(アルコアプラス)であるとされている(図1参照)。

ALCOA+の各項目が関連するGMP (Good Manufacturing Practice: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)の条文番号を表1に記載した。図1のALCOA+の説明はGMPなら当然のことと思われるかもしれないが、関連するGMP条文をALCOA+項目の観点から読み込むとALCOA+の理解を深めることができる。また、GMP解釈の再確認にもなる。

### ALCOA原則 (アルコア原則)

<b>A</b>	<b>Attributable</b> 帰属性	記録・作業の個人や装置を特定できること
<b>L</b>	<b>Legible</b> 見読性	保存期間をとおして読めること
<b>C</b>	<b>Contemporaneous</b> 同時記録性	発生時点で記録すること
<b>O</b>	<b>Original</b> 原本性	最初に捉えた情報を保存すること
<b>A</b>	<b>Accurate</b> 正確性	正確であること

### ALCOA+ (アルコアプラス) 以下を追加したALCOA原則

<b>Complete</b> 完全性	事象を再現できる記録があること
<b>Consistent</b> 一貫性	記録に矛盾がないこと
<b>Enduring</b> 耐用性	保存期間に堪えうること
<b>Available</b> 可用性	必要なときに使用できること

出典：PIC/Sの査察官向けデータインテグリティガイダンス<sup>®</sup> 他

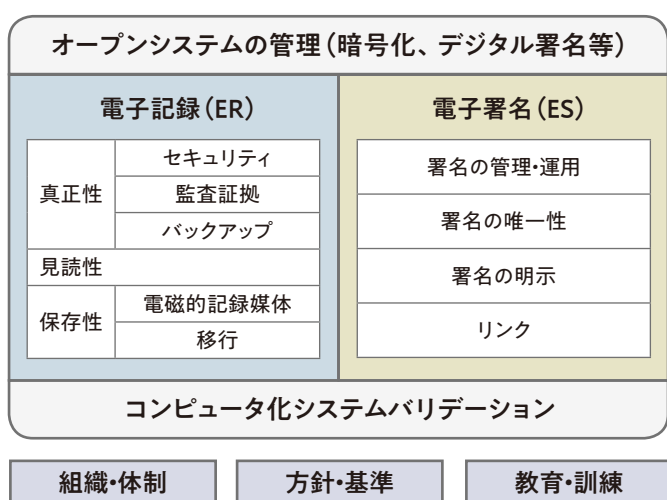
図1 ALCOA原則とALCOA+ (プラス)

### 3.電子記録の真正性確保

コンピュータ化システムにおける電子記録の真正性(しんせい)確保の要件として厚労省ERES(Electric Record and Electric Signature: 電磁氣的記録及び電子署名)指針<sup>1)</sup>に以下の3項目があげられている(図2参照)。

- ・セキュリティ(アクセス権限)
- ・監査証跡(Audit Trail)
- ・バックアップ

電子記録の真正性の確保とは、電子記録を完全、正確、かつ信頼できるものにする事である。コンピュータ化システムに対してFDAが査察において指摘したデータインテグリティ不適合は、この真正性確保の3要件に分類することができる<sup>2)</sup>。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対応の技術要件は、電子記録の真正性確保の3要件であると考えるとよい。



**セキュリティ**  
IDとパスワードなどによりシステムへのアクセスを権限者のみに制限する。

**監査証跡**  
記録の生成・変更・削除および操作の履歴情報であり以下の情報を含める。  
**誰が 何時 何から何へ 変更・削除の理由**

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。

**バックアップ**  
システムの障害対応および災害対応のために取得する。いざと言うときにシステム復旧に使用できるよう、改変や損傷からの保護が必要。

図2 厚労省ERES指針の概要

### 4.信頼性基準

薬機法施行規則<sup>3)</sup>の第43条に「申請資料の信頼性の基準」が定められている。申請資料を信頼できるものとするために以下の3要件が定められており、その要旨を図3に示す。

正確性	▶ 申請資料はデータに基づき「正確」に作成すること
完全性/網羅性	▶ 良いと取りをしないこと(仮説証明型のテストではない) ・得られたデータはすべて記録・保存する ・期待結果が出るまでやり直すなどもつてのほか
保存性	▶ データは所定の期間保存すること

出典：薬機法施行規則の第43条

図3 申請資料の信頼性の基準 要旨

この基準は申請資料が対象であるが、GMPデータを信頼できるものとする場合にも適用できると考えられる。すなわち、この基準の3要件をデータインテグリティ対応の手順要件と考えるとよい。

### 5.データインテグリティの用語

データインテグリティの実務対応を説明するうえで必要となる用語を以下に説明する。

#### 5-1. 生データ

PIC/S GMP<sup>4)</sup>「第4章 文書化」における生データの説明:

- ・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」<sup>5)</sup>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。

表1 ALCOA+と関連するPIC/Sガイドの条文番号

ALCOA principle	PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal products, PE009 (Part I): (製剤GMP)	PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal products, PE009 (Part II): (原薬GMP)	Annex 11 (Computerised Systems) (コンピュータ化システム)	PIC/S Guide to Good Distribution Practice for Medicinal products, PE011: (GDP)
Attributable	[4.20, c & f],[4.21, c & i],[4.29 point 5]	[5.43], [6.14],[6.18], [6.52]	[2], [12.1],[12.4], [15]	[4.2.4], [4.2.5]
Legible	[4.1], [4.2],[4.7], [4.8],[4.9], [4.10]	[6.11], [6.14],[6.15], [6.50]	[4.8], [7.1], [7.2],[8.1], [9], [10],[17]	[4.2.3], [4.2.9]
Contemporaneous	[4.8]	[6.14]	[12.4], [14]	[4.1], [4.2.9]
Original	[4.9], [4.27],[Paragraph "Record"]	[6.14], [6.15],[6.16]	[8.2], [9]	[4.2.5]
Accurate	[4.1], [6.17]	[5.40],[5.42],[5.45], [5.46],[5.47], [6.6]	[Paragraph "Principles"] [4.8], [5], [6],[7.2], [10], [11]	[4.2.3]
Complete	[4.8]	[6.16], [6.50],[6.60], [6.61]	[4.8], [7.1], [7.2],[9]	[4.2.3], [4.2.5]
Consistent	[4.2]	[6.15], [6.50]	[4.8], [5]	[4.2.3]
Enduring	[4.1], [4.10]	[6.11], [6.12],[6.14]	[7.1], [17]	[4.2.6]
Available	[Paragraph "Principle"],[4.1]	[6.12], [6.15],[6.16]	[3.4], [7.1], [16],[17]	[4.2.1]

出典：PIC/Sの査察官向けデータインテグリティガイダンス<sup>8)</sup>

## 5-2. 重要工程パラメータ

### (CPP: Critical Process Parameter)

#### ICH-Q8 製剤開発<sup>6)</sup>における定義:

- ・変動が重要品質特性(CQA: Critical Quality Attribute)に影響をおよぼす工程パラメータ
- ・要求品質を保証するためにモニタリングや管理が必要

## 5-3. 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<sup>7)</sup> §3-1b)  
メタデータも生データである。

## 5-4. オリジナル・レコード

紙であろうが、電子であろうが最初に捉えた情報(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<sup>8)</sup> §7.5)

## 5-5. 真正コピー (True Copy)

オリジナル・レコードの正確な検証済みコピー(出典: MHRAのGXPデータインテグリティガイダンス<sup>9)</sup> §6.11.2)

## 5-6. 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<sup>9)</sup> §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。

## 5-7. 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<sup>9)</sup> §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<sup>8)</sup> §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。

## 03 データインテグリティを危うくする要因

データインテグリティを危うくする要因として以下の2つがあげられる。

- ・悪意/故意  
データ改ざん、不都合の隠蔽、意図的な逸脱行為など
- ・無知/不注意  
そこまでやる必要があるとは知らなかった(無知)、うっかりミスを犯した(不注意)など

無知や不注意によるデータインテグリティ不適合も悪意/故意によるデータインテグリティ不適合も、患者の安全を脅かすという点では同じである。無知/不注意に起因したデータインテグリティ不適合が許容されるわけではない。

申請資料の信頼性の基準の要旨を図3に示したが、完全性/網羅性(良いとこ取りをしないこと)には注意が必要である。例えば、不安定な試験法や不安定な機器を使用している場合、規格外の結果となりやすい。そして、規格外の結果となった理由を、不安定な試験法や機器が原因だと担当者レベルで勝手に判断し、試験をやり直し良い結果だけを記録に残すような慣習となりがちである。このような慣習が発覚すると、データインテグリティ不適合として指摘を受ける。

完全性/網羅性が求められていることを知らずに(無知)、試験をやり直し良い結果だけを記録していたために指摘を受ける例は大変多い。

- ▶ 得られたデータはすべて記録・保存すること
- ▶ 期待結果が出るまでやり直すなどもってのほか

## 04 FDA査察指摘の傾向

### 1.FDAの査察

FDA査察における観察所見(Observation)はForm FDA 483(通称: 483)に記載され、査察最終日に査察官から企業へ提出される。483を受け取った企業は観察所見に対する回答を15営業日以内にFDAへ提出しなければならない。483に対する回答が不適切であると、FDAは警告書(Warning Letter: WL)を発行する。WLを受け取った企業は、15営業日以内にWLへの回答を提出しなければならない。WLに対する回答が不十分である場合、米国への輸入制限、リコールなどの行政措置がとられる(図4参照)。WLはFDAのサイトに全数公開されており、483は請求ベースで開示される。483には「査察官」による観察所見がすべて記載される。WLには回答が不十分であり規制不適合とし

て「FDA」が判断した内容だけが記載される。査察現場における生の指摘を知るには483に記載された観察所見を調査し整理するのがよい。

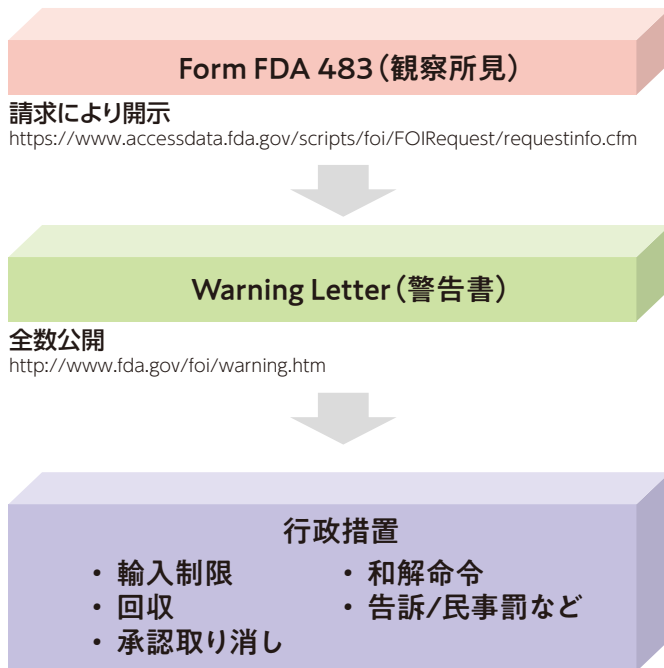


図4 FDA 483とWarning Letter (警告書)

## 2. Form FDA 483

データインテグリティを指摘した400件の483における主な指摘事項とその件数を表2にまとめた。データインテグリティの指摘はQCラボに多く、QCラボにおける指摘と製造における指摘件数はほぼ10:1であった。表2の傾向はおおむねQCラボにおける指摘の傾向と考えて良い。指摘件数の多いものから要点を以下に解説する。

表2 FDA 483指摘400件におけるデータインテグリティ指摘項目

順位	指摘項目	件数
1	データインテグリティ基本機能が欠如 (アカウント管理、電子記録の保護、監査証跡、CSV、...)	TNTC <sup>*1</sup>
2	監査証跡のレビュー、電子記録のレビューがなされていない	127
3	OOS処理、再テストが不適切	126
4	システム管理者権限の付与が不適切	81
5	バックアップが不適切	78
6	電子記録が維持されていない	77
7	ブランク用紙の管理が不適切	74
8	時刻管理が不適切	51
9	機器使用台帳(ログ)の管理が不適切	44
10	手動解析/再解析が不適切	42
11	試し打ちが不適切(プレコンディショニング、テストインジェクションなど)	34

\*1: Too Numerous To Count (TNTC: 数え切れないほど多い)  
1件の483に複数の指摘が記載されるので、指摘件数の合計は400とはならない

### 2-1. データインテグリティ基本機能(ERES機能)

ERES指針に記載されたアカウント管理機能、アクセス制限機能、監査証跡機能が欠如している機器を使用していると指摘を受ける。また、エクスプローラ等のOS機能によるデータの変更・削除が可能であると指摘を受ける。当然で

はあるが、バリデーションしていないと指摘を受ける。導入時にバリデーションするのは当たり前であるが、ラボ機器といえどもPQもきっちり行うこと。変更時バリデーション、再バリデーションも不適切であると指摘を受ける。

### 2-2. 監査証跡/電子記録のレビュー

ダイナミック・レコードは監査証跡を含む電子記録によりデータレビューしていないと指摘される。

### 2-3. OOS処理/再テスト

繰り返し測定を行い良い結果しか報告していないと、OOS (Out of Specification: 規格外) 処理を指摘される。既出荷品の品質判定に疑いありということで、Warning Letter になりやすい指摘である。

### 2-4. システム管理者権限の付与

試験や製造を実施・照査・承認する職員がシステム管理者権限を持っていると、自らが関与した記録の改ざんができるので指摘される。

### 2-5. バックアップ

電子的なダイナミック・レコードをバックアップしていないと指摘される。

- ・ネットワークに接続されていないスタンドアローンの機器や装置が指摘されやすい。バックアップの隔離保管や変更・削除からの保護を指摘されることもある。
- ・IMS(ラボ情報管理システム)やCDS(クロマトデータシステム)などサーバーシステムはIT部門などがバックアップを担当している事が多いが、GMP教育を受けずに作業していると指摘される。

### 2-6. 電子記録の維持

ほとんどのラボ機器のオリジナル・レコードは電子的なダイナミック・レコードとみなされる。それらの機器は電子記録を維持していないと指摘される。例えば、HPLC(高速液体クロマトグラフ)、GC(ガスクロマトグラフ)、IR(赤外分光光度計)、UV-VIS(紫外可視分光光度計)などは電子記録を維持しなければならない。

### 2-7. ブランク用紙の管理

試験や製造を実施・照査・承認する職員が記録用紙を発行及びコピーできると、自らが関与した不都合なデータの差し替えができるので指摘される。

### 2-8. 時計の真正性

試験や製造を実施・照査・承認する職員が機器の時計を調整できると、自らが関与した試験のバックデートができるので指摘される。

## 2-9. 機器使用台帳(ログブック、ユースログ)

機器使用台帳の記入もれ、同時記録性などが指摘される。機器使用台帳のFDA cGMP要件は21CFR§211.182に記載されている。

## 2-10. 手動解析/再解析

手動解析/再解析はその開始条件を含めて手順化し、データレビューにおいて手動解析/再解析の妥当性を電子記録により精査しないと指摘される。

## 2-11. プレコンディショニング/テストインジェクション

HPLCのプレコンディショニング(機器使用前調整)は良いとご取りの隠れ蓑になりやすい。プレコンディショニングは手順化しデータレビューにおいてその正当性を電子記録により確認しないと指摘される。

国内企業へ発出された483に記載されたデータインテグリティ指摘の要約と解説を下記連載にて紹介している。ご興味があれば参照されたい。

WEB連載「ラボにおけるERESとCSV」

[http://www.gmp-platform.com/topics\\_detail2/id=58](http://www.gmp-platform.com/topics_detail2/id=58)

## 05 ラボにおけるデータインテグリティ対応

ラボにおけるデータインテグリティ対応の項目を以下に紹介する。

### 記録の特定と維持

- ・ 生データとメタデータの特定
- ・ 監査証跡を必要とする「生データとクリティカルな操作」を特定
- ・ ダイナミックかスタティックかの見極め
- ・ ダイナミックならオリジナル形式の電子記録を維持
- ・ スタティックでも監査証跡を含むメタデータを維持
- ・ 再測定、試し打ちなど全ての記録を維持

### インテグリティの確保

- ・ 時刻の真正性確保
  - ◇ 時刻の調整権限を現場の職員に与えてはいけない、など
- ・ アカウント管理
  - ◇ ID/PWを共有してはいけない、など
- ・ アクセス権限
  - ◇ システム管理者権限を現場の職員に与えてはいけない、など
- ・ OS機能による変更・削除からの保護
  - ◇ エクスプローラの操作によりデータを変更・削除できない、など

### 記録の維持

- ・ バックアップ/リストア
- ・ アーカイブ/リトリブ (必要時)

### 試験の管理

- ・ 手動解析/再解析の手順化とデータレビュー
- ・ プレコンディショニングの手順化とデータレビュー
- ・ データレビューの手順化(監査証跡を含む電子記録をレビュー)
- ・ QAによる監査証跡の自己点検(QA: Quality Assurance 品質保証部門)
- ・ OOS処理の徹底
  - 「FDAガイダンス\_OOS調査」<sup>10)</sup> あるいは「MHRAのOOS/OOT調査ガイダンス」<sup>11)</sup>を参考にする

## 06 データレビューのデータインテグリティ対応

データレビューアーによるデータレビューは試験毎に実施しなければならない。紙生データの場合は、紙生データをレビューする。オリジナル・レコードがダイナミック・レコード形式の場合は電子記録が生データとなるので、監査証跡を含む電子記録を試験毎にレビューしなければならない。以下、データレビューのデータインテグリティ対応について説明する。

### 1. データレビュー手順

- ・ 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

### 2. 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(繰り返し測定の妥当性を記録により確認)
  - ◇ 試し打ち(テストインジェクション)は妥当か
  - ◇ 正当な理由なく手動解析/再解析をしていないか
  - ◇ 手動解析/再解析の開始条件は規定を満たしているか
  - ◇ 手動解析/再解析の内容は妥当か
  - ◇ シングル・インジェクションは妥当か など
- ・ 監査証跡をレビューした記録を残すこと

## 07

## QAによる監査証跡レビュー

PIC/Sの査察官むけデータインテグリティガイダンス<sup>8)</sup>の§9.6に以下の要旨が記載されている。

- ・ QAは監査証跡のレビュー計画を策定すること
- ・ このレビューは自己点検に組み入れること
- ・ 監査証跡のレビューにおいて、データレビューの効果と適格性を確認すること
- ・ QAによる監査証跡レビューは抜き取りでもよいし、標的を決めて実施してもよい

データレビューアーによるデータレビューは試験毎に実施しなければならないが、QAによる監査証跡レビューは自己点検の一環として抜き取りで実施すればよい。QAは試験毎にレビューするのではなく、品質システム(仕組み)が期待どおり機能していることを確認するのである。

QAによるレビューのポイントを以下にまとめる。

- ・ 自己点検の一環として、抜き取りもしくは標的を定めてレビューする  
そのレビューにおいて;
- ・ 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内容であることを確認(パラメータの確認、良いところ取り有無の確認などが適切になされているかを確認)
- ・ 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
- ・ 良いところ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

上記のQAレビューは監査証跡により行うのが基本である。監査証跡機能が無い場合には、以下が保証されている記録をレビューすることで同等の効果を得ることができる。

- ・ 操作がすべて抜けなく真正なタイムスタンプとともに記録されている
- ・ 得られたデータがすべて抜けなく真正なタイムスタンプとともに記録されている

## 08

## おわりに

以上、査察指摘事例の多いラボにおけるデータインテグリティ実務対応方法を紹介した。一方、製造における装置や機器は種類が多くそれぞれのシステム構成や操作方法も異なる。そのため製造におけるデータインテグリティ指摘の傾向は掴みづらいものとなっている。製造におけるデータインテグリティの実務対応方法は、査察指摘事例が十分蓄積され指摘傾向が明確になった段階で解説したいと考えている。本稿がみなさまのご参考になれば幸いである。

本稿のお問い合わせ先:

mochizuki-kiyoshi@xpro-asso.com

## 参考文献

- 1) 厚生労働省, 医薬品等の承認又は許可等に係わる申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について, 薬食発第 0401022 号、平成 17 年 4 月 1 日 (2005).
- 2) 望月清, WEB 連載 ラボにおける ERES と CSV 第 31 回, [https://www.gmp-platform.com/topics\\_detail1/id=4437](https://www.gmp-platform.com/topics_detail1/id=4437) (参照 2019-10-7)
- 3) 厚生労働省, 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則, 昭和三十六年厚生省令第一号, [https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=336M50000100001](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=336M50000100001) (参照 2019-10-7)
- 4) PIC/S, GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I, PE 009-14 (Part I), (2018).
- 5) 厚生労働省, GMP 事例集 (2013 年版), GMP20-5, (2013).
- 6) 厚生労働省, ICH-Q8 製剤開発に関するガイドラインの改定、薬食審査発第 0628 第 1 号、平成 22 年 6 月 28 日 (2010).
- 7) FDA, Guidance for Industry: Data Integrity and Compliance With Drug CGMP, Questions and Answers, (2018).
- 8) PIC/S, GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS, PI 041-1 (Draft 3), (2018).
- 9) MHRA, 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions, (2018)
- 10) FDA, Guidance for Industry: Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production, (2006)
- 11) MHRA, Out of Specification & Out of Trend Investigations, (2017)