

LC-MS/MSを題材とした生データ電子化運用の提案 ～データインテグリティの観点から～

演題2 測定データの信頼性確保の視点

第10回 JBFシンポジウム

日本QA研究会 GLP部会
中外製薬株式会社 伊藤美佐江

2019年2月14日

講演内容

1. GLPにおけるQAUの役割
2. QAUによる測定データの信頼性確保の視点

講演内容

1. GLPにおけるQAUの役割
2. QAUによる測定データの信頼性確保の視点

GLPとは

- Good Laboratory Practice
(優良研究施設規範)

安全性に関する非臨床試験の実施基準

- 国内には10種類のGLPが存在

医薬品、医療機器、再生医療等製品、安衛法、農薬、動物用医薬品、動物用医療機器、動物用再生医療等製品、飼料添加物、化学物質)

- 医薬品GLP省令

「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第21号 平成9年3月26日)

GLPにおける信頼性保証部門（QAU）の役割

QAUは試験がGLPに従って実施されたことを体系的な方法で調査し、運営管理者に対して保証する役割を担っている。

QAUによる調査の種類

1. 試験の調査

- 試験計画書調査
- 試験操作調査（試験の重要な操作段階を現場にて調査）
- 生データ・最終報告書の調査

2. 施設の調査（施設全体を広い視野を持って調査）

- SOP管理、機器管理・コンピュータシステム（CSVを含む）、教育・訓練、被験物質管理、資料保存等

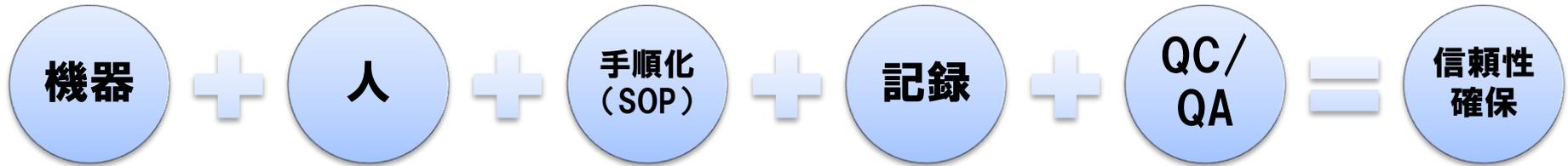
3. プロセス調査

- 繰り返し実施される操作については、別試験での調査結果を、当該試験の調査結果として引用することができる

講演内容

1. GLPにおけるQAUの役割
2. QAUによる測定データの信頼性確保の視点

測定データの信頼性に影響を及ぼす要素



演題1の内容

測定機器の管理（GLP省令第10条の要約）

- データの収集、解析及び保存に使用する機器について、適切に設計され、十分な処理能力を有し、適切に配置すること（測定機器の管理では、機能レベルに応じた **Qualification/Software validation**が求められている）
- 機器は適切に保守点検（テスト、校正、標準化を含む）、清掃及び修理をすること
- 上記の保守点検、清掃、修理の記録を保存すること

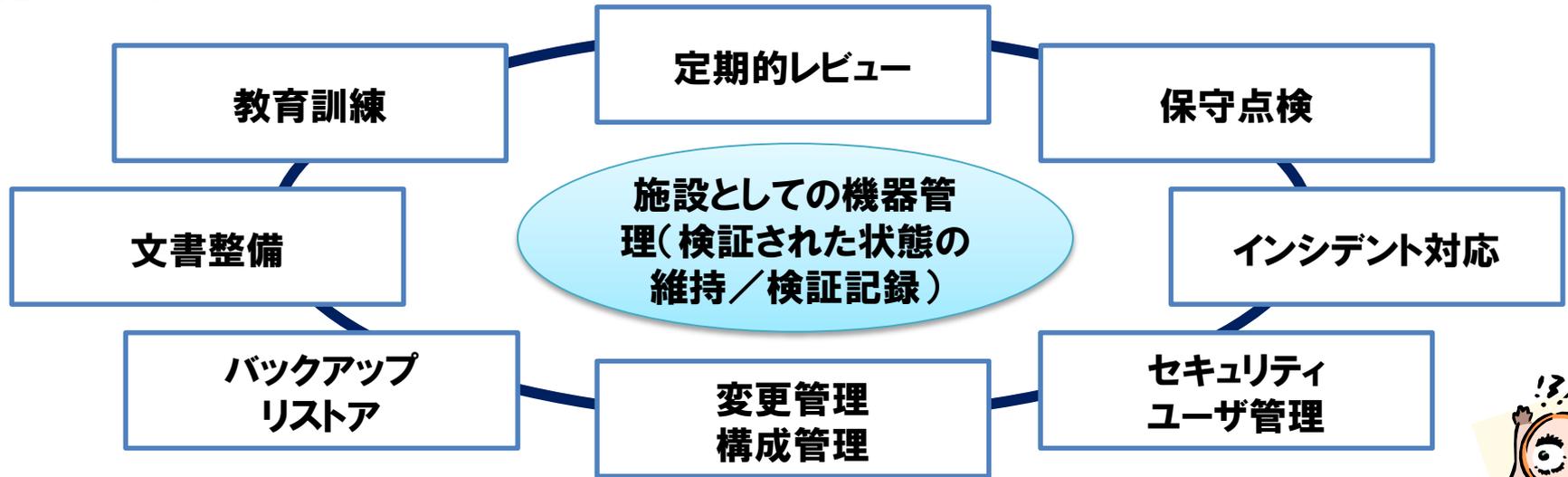
機器の導入時に十分な検証を実施しても、機器が検証されていることを過信すると、稼働後の運用で綻びが生じ、データの信頼性に影響が生じる。

検証された機器への過信とは？



測定機器稼働後の信頼性確保

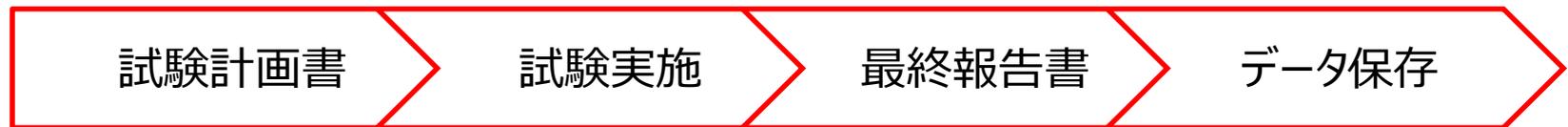
GLP施設の調査



QAU

GLP試験の調査

GLP試験の流れ



LC-MS / MSを含む測定機器を用いたサンプル測定の計画・実施・報告・データ保存におけるQAU調査の視点を紹介します。

試験計画書調査におけるQAUの視点

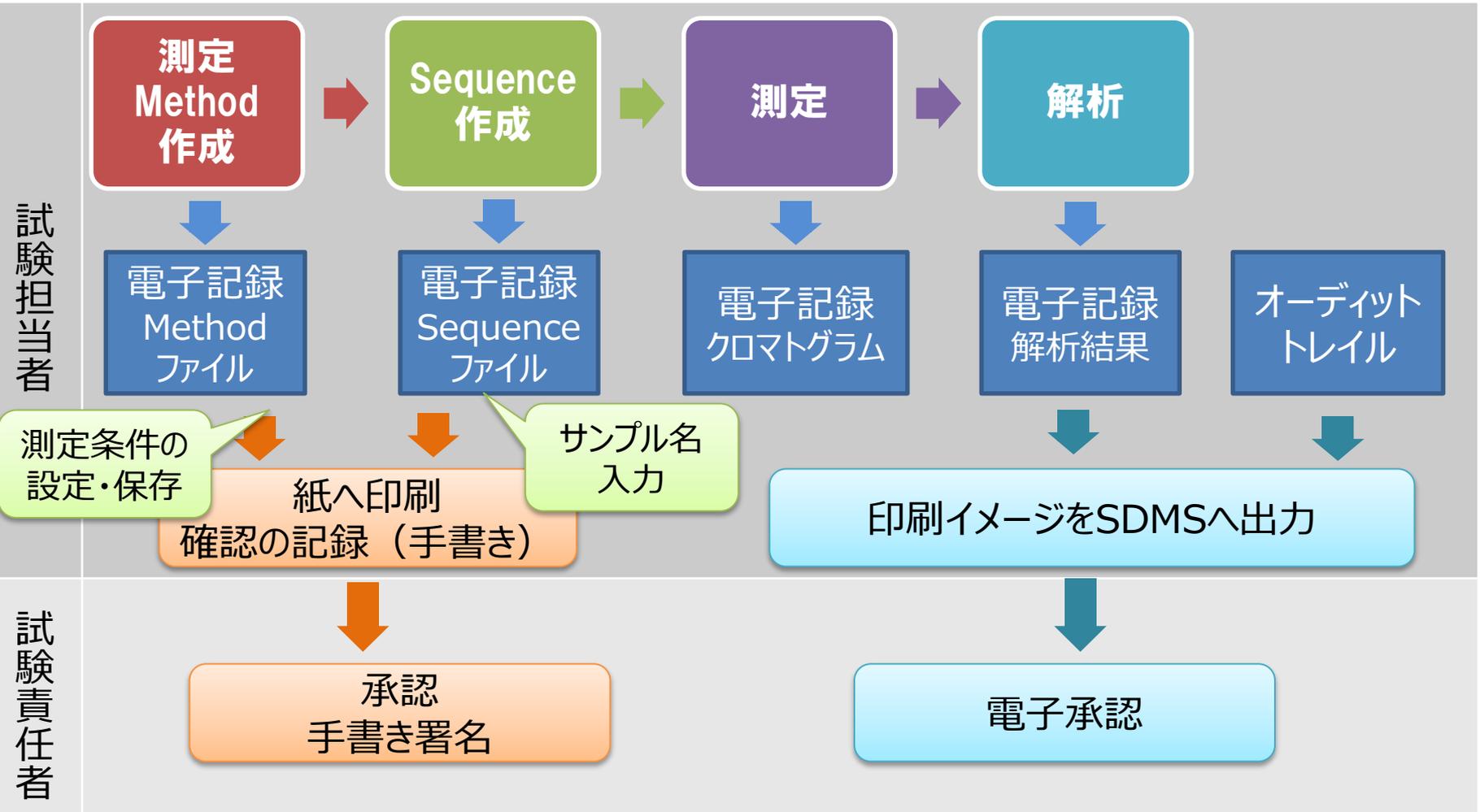
✓測定機器・測定方法が検証されているか

- 測定方法がバリデートされているか
- 生データの定義が明確か
- 測定終了後にデータをサーバーや外部記憶媒体へ保存する手動操作が手順化されているか
- 試験責任者は試験に使用される機器の機能が検証され、それが維持される様に管理・利用されていること確認しているか

✓データの恣意的選択防止に関する記載があるか

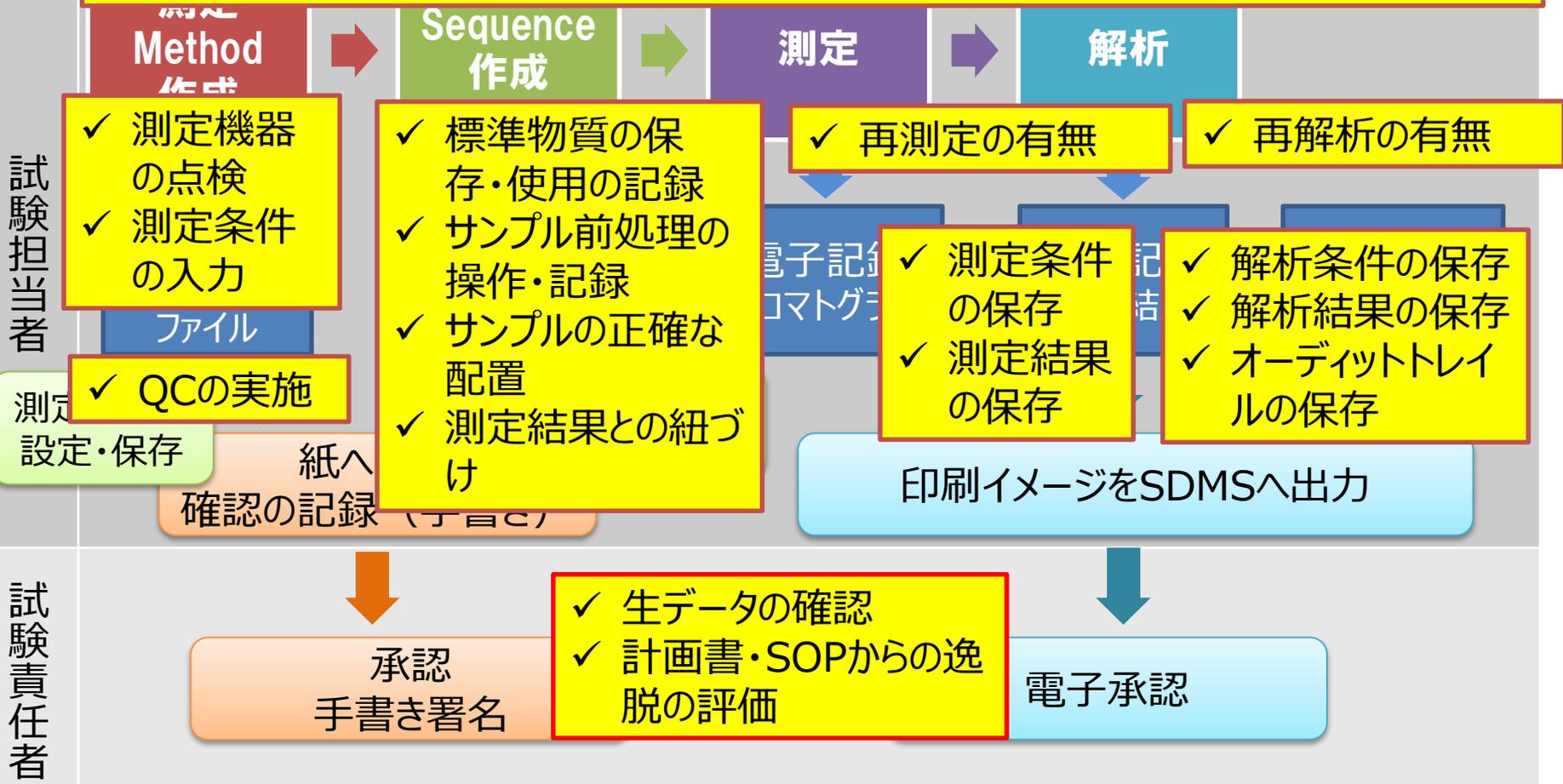
- 再測定・再解析の基準が明確か
- データの採用・不採用に関する基準が明確か

サンプル測定の実行調査におけるQAUの視点



サンプル測定の実行調査におけるQAUの視点

- ✓ 測定操作が計画書・SOPに従って実施されているか
 - 計画書・SOPの配備
 - 計画書・SOPからの逸脱については、その記録とSDへの報告



生データ調査におけるQAUの視点

✓最終報告書の再構築が可能か

- 試験計画書に規定したすべての測定データが揃っているか（試験が再構築できるか）
- 計画書・SOPからの逸脱が記録され、評価されているか

✓生データの要件（ALCOA）

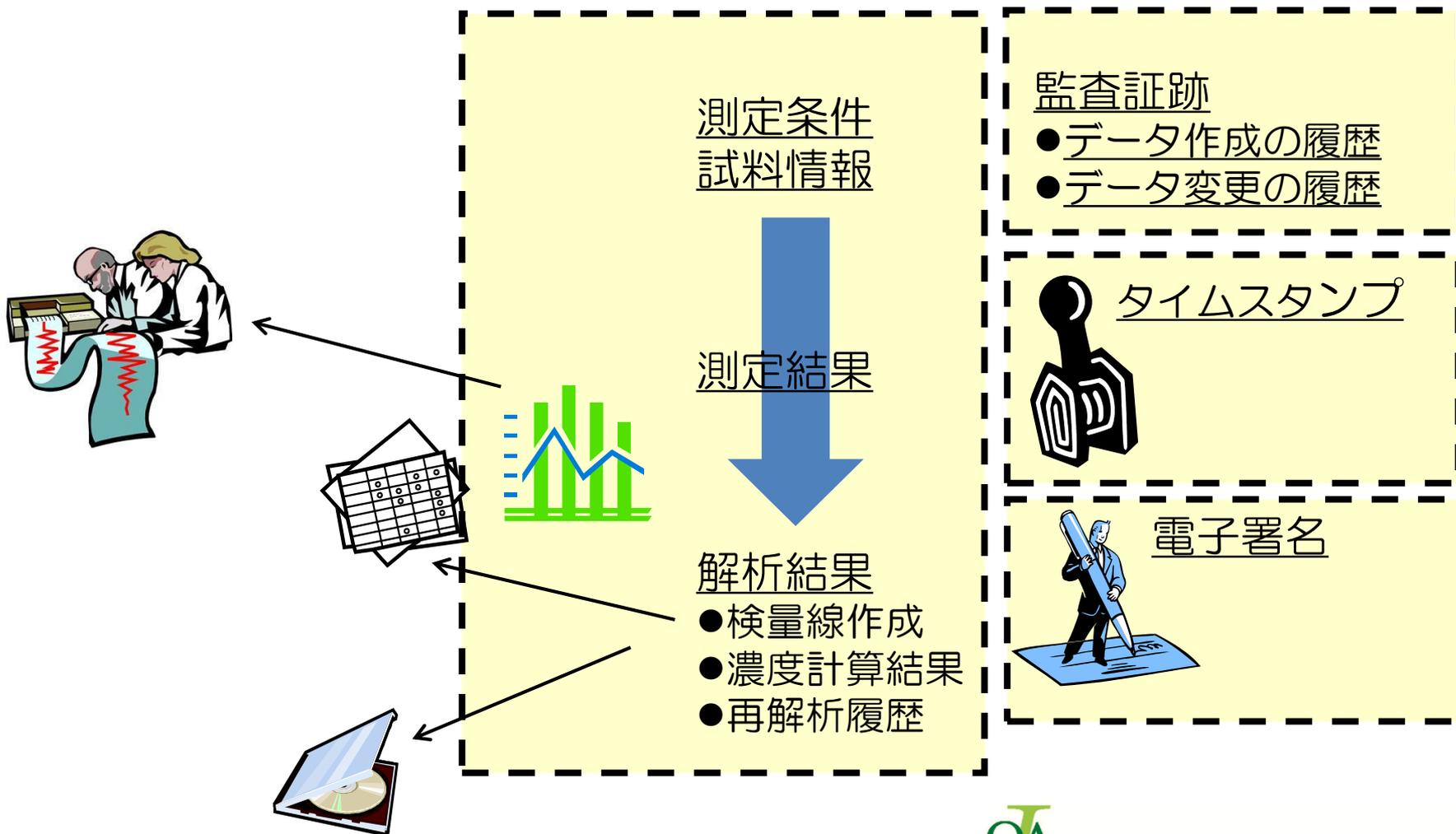
- Attributable：帰属性（訂正を含む）
- Legible：判読性
- Contemporaneous：同時性
- Original：原本性
- Accurate：正確性

生データの種類（紙／電子）に関係なく重要！

電子データの信頼性確保のための視点

紙の記録

電子データ



電子データの信頼性確保のための視点

- 記録の作成者・作成時期が記録されるか
- 記録の訂正者、訂正時期、訂正理由が記録されるか
- 訂正前の記録も保存されるか

紙の記録

人が判別可能な形式で印刷されるか



電子データとプリントアウトされた記録が同じか

データが消失したり、破損したりしていないか



- アクセス管理
- 作業者が特定され、記録されるか

記録が正確にディスプレイに表示されるか



記録のバックアップが実施されているか

電子データ

測定条件
試料情報

測定結果

解析結果

- 検量線作成
- 濃度計算結果
- 再解析履歴

監査証跡

- データ作成の履歴
- データ変更の履歴



タイムスタンプ

自動的に記録されるか



電子署名

- 署名者が特定されるか
- 署名の意味が明確か

最終報告書調査におけるQAUの視点

✓生データが正確に反映されているか

- 必要な測定データの帳票が添付されているか
- 再測定データについては、再測定値であることが明示されているか
- 試験計画書が変更されている場合は、変更後の内容について記載されているか
- 計画書・SOPからの逸脱について、試験の信頼性に及ぼす影響が記載されているか

データ保存（長期保存）におけるQAU調査の視点

- ✓ 試験終了後の生データは速やかに資料保存施設管理責任者に移管し、資料保存施設で保存しているか
- ✓ 検索が容易か
- ✓ 測定法バリデーション資料をGLP下で保存しているか
- ✓ 紙データ
 - 散逸・紛失防止（リスト作成、枚数管理・封印）
- ✓ 電子データ
 - 真正性（アクセス管理、バックアップ、Audit trailの保存）
 - 見読性（定期的な見読性確認、ハードウェア・ソフトウェアの維持）
 - 保存性（外部記憶媒体の劣化対策、防磁対策、サーバー室の温湿度管理、データの移行）

まとめ

1. GLPにおけるQAUの役割

2. QAUによる測定データの信頼性確保の視点

- 測定データの信頼性は、検証された機器を用い、職員・手順・技術（システム機能）を効果的に組み合わせた運用をすることで確保されます。
- 電子データに関しては、その作成や保存の過程において、ER/ES指針の要件を考慮し、データインテグリティを確保する必要があります。
- QAUはこれらの点を考慮した調査をすることで、測定データの信頼性確保に貢献しています。