

**Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の
ベストプラクティス
～スタンドアローンHPLCの例～**

第11回 JBFシンポジウム

**日本QA研究会 GLP部会
株式会社大塚製薬工場 正木 良和**

DIの要件を満たさないシステムで運用しなければならないケース

《規制》

まだ、DIの規制は出てないし…

《導入課題》

なかなか新しい機器は、いれてくれないし…

《体制構築》

手順も作成しなくては…

どうしよう？



DIの規制要件を満たしていない機器運用の為
ベストプラクティスを検討

本日の講演内容

1. はじめに

日本QA研究会（JSQA）の紹介

2. Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の ベストプラクティス ～スタンドアローンHPLCの例～

- ① 機器運用のベストプラクティス
- ② 将来的なDI対応

3. 測定データの信頼性確保の視点

- 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

本日の講演内容

1. はじめに

日本QA研究会（JSQA）の紹介

2. Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の ベストプラクティス ～スタンドアローンHPLCの例～

- ① 機器運用のベストプラクティス
- ② 将来的なDI対応

3. 測定データの信頼性確保の視点

- 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

一般社団法人日本QA研究会(Japan Society of Quality Assurance<JSQA>)活動目的・概要

活動目的

医薬品、医療機器、再生医療等製品、農薬、化学物質等の信頼性保証に関わる情報発信、人材育成及び専門的な提言を通して人々の健康と福祉の向上に貢献する

活動概要

- 医薬品、医療機器、再生医療等製品、農薬、化学物質等に関わる信頼性保証について検討、その成果を発表
- 信頼性保証に関わる人材育成に必要な研鑽と研修の場を提供
- 国内外産官学に対し、連携と信頼関係の発展を通して、信頼性保証の専門的観点からの提言

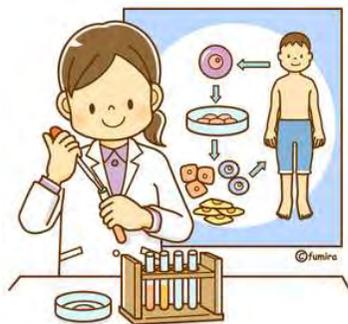
日本QA研究会 (JSQA) の活動 非臨床研究を取り巻く環境変化とJSQAの貢献

著しい環境変化

業務環境・関係者の拡大



製品や治療法の進歩



新技術による業務拡充



研究公正への意識向上



環境変化に伴い規制・ガイドラインの深化が進みつつある

Ⅰ GLP・信頼性の基準に関わる新規制等発効

- 再生医療等製品GLP省令
- 新OECD-GLP文書(No.15,17,18,19等)

Ⅱ 関連規制・ガイドライン充実

- Data Integrity
- リスクベースドアプローチ
- 電子アーカイブ
- CDISC SEND

コンピュータシステム
関連の
GLP第3分科会

JSQAの貢献

規制・ガイドラインに従った非臨床試験の信頼性確保のあるべき姿の提案を通じて、試験の品質向上に貢献する

6th GQAC

6th Global Quality Assurance Conference



JSQAは2020年2月に第6回グローバルQA会議を主催しました

会期: 2020年2月17日(月)~20日(木)

会場: 仙台国際センター

主催:  共催:  

- ①GLP Topicに関する国内外規制当局・QA団体関係者との協働セッション
- ②海外企業団体ブースからの情報収集
- ③海外参加者との広範な交流、関係構築、意見交換

詳細は公式サイトを確認してください

公式サイト: <https://www.jsqa.com/6thgqac2020/>

本日の講演内容

1. はじめに
日本QA研究会（JSQA）の紹介
2. **Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の
ベストプラクティス ～スタンドアローンHPLCの例～**
 - ① 機器運用のベストプラクティス
 - ② 将来的なDI対応
3. 測定データの信頼性確保の視点
 - 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

Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の ベストプラクティス ～スタンドアロンHPLCの例～

- ① 機器運用のベストプラクティス
- ② 将来的なDI対応
ガイドライン発出後……

Data Integrityの規制要件を満たしていない 機器運用のベストプラクティス ～スタンドアローンHPLCの例～

一般社団法人日本QA研究会 GLP部会
第3分科会第1グループ
適切なシステム運用管理検討班

Data Integrity(DI)とALCOA ①

「Data Integrity (DI) 」ってなに？

すべてのデータがライフサイクルを通して、データの作成、変更（修正・削除）などのすべての活動の再構築が可能で、評価できるように維持されること。

では目的は？

データの信頼性の確保。データ不正（改ざん、ねつ造）を防ぐ。

Data Integrity(DI)とALCOA ②

「ALCOA」ってなに？

ALCOA原則

Attributable（責任の所在が明確である）

そのデータは誰が記載したのかを明確にする。

Legible（見読性/理解できる）

文字通り、「読める」、「データとして理解できる」、ということ。

Contemporaneous（同時性）

作成が速やかである。後からはダメ。

Original（原本である）

一番最初に記載されたデータ。

Accurate（正確性）

文字通り、データが正確である。

ALCOA+

Complete（完全性）

事象を再現できる記録があること

Consistent（一貫性）

記録に矛盾がないこと

Enduring（耐用性）

保存期間に耐えること

Available（可用性）

必要な時に使用できること

DIはALCOAが基になっている。理解のもとで進めることが最重要。

DIの規制背景から

GLPでは……

Global

GLP対象機器の運用管理について、OECD加盟国の各組織（製薬企業、CROなど）などではDI対応を検討中

日本

将来、OECDに準じたDI規制が進められるであろう

検討内容

1. スタンドアローンHPLCのDI課題

2. 運用管理のベストプラクティス

3. 規制下に向けての課題と対応（WL、論文から）

4. ネットワークによるデータ収集システムの利用

スタンドアローンHPLCモデル

一般的なスタンドアローンHPLC

HPLC機能と運用状況	A社	B社
ソフトウェアに監査証跡	なし	あり 機能を利用していない
ソフトウェアへのアクセス権の制限	なし	あり
生データの定義	紙	紙
測定により得られるオリジナルデータ	PC保管 データ量が多い場合は 外付けHDDに	PC保管

スタンドアローンHPLCのDI課題

DI課題

- 古いソフトウェアでは、監査証跡の機能がない
アクセス権の設定がない
- 紙に出力した測定結果を生データと定義
- 測定のオリジナルデータ（電子）がPCにそのまま保管



3つの課題について検討

アクセス
コントロール

監査証跡

生データ
(バックアップ)

DI課題 その① アクセスコントロール

課題：アクセスコントロール機能を有さない

対応策：

1. アクセスコントロール機能を追加
 - ・ software update 等
2. 仕組み/プロセスを導入
 - ・ SOPで手順を規定
 - ・ 紙媒体に記録（使用者特定）

DI課題 その① アクセスコントロール

対応策：仕組み/プロセスを導入

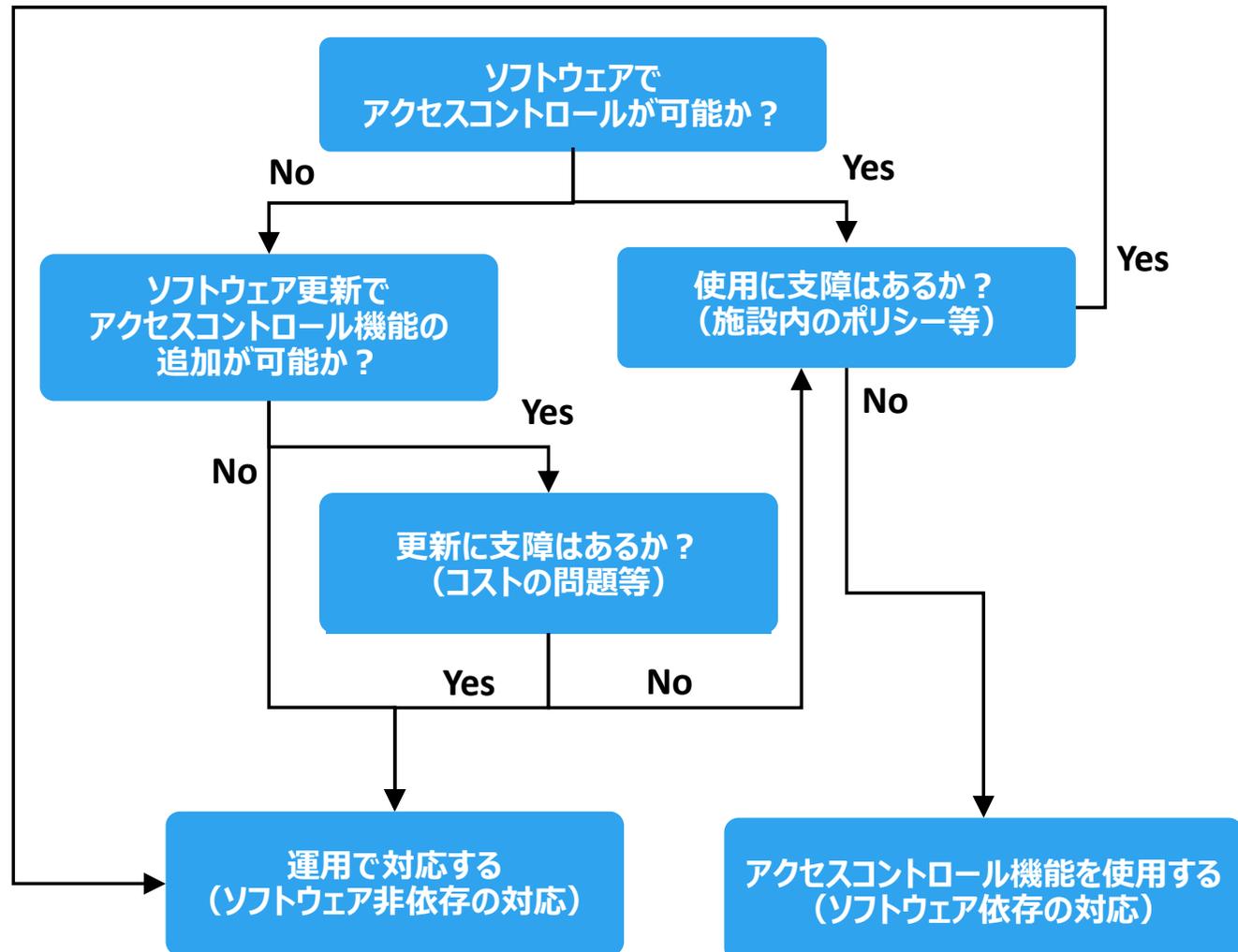
SOPで手順を規定し、運用管理する。

非権限者によるHPLC操作や、不正な操作（データの改ざん等）を防ぐための方法を手順化する。

《方法》

- ・紙媒体への記録
使用者が特定できるための記録（氏名、日時、内容、・・・）
- ・その他
例) HPLC付属PCを管理
PCを施錠管理されているロッカーなどで管理する

アクセスコントロールへの対応



《参考》 SOPで手順を規定するとは？

標準操作手順書（SOP：Standard Operating Procedure）

何回も同じ操作を繰り返す場合、一貫性を考慮し、手順を記載しておくもの。

目的

- 試験計画書の補足として
- 各試験担当者の操作の統一として
- 再現性の確保ため
- 適正な手続きのため

DI課題 その② 監査証跡

課題：監査証跡機能を有さない

対応策：

1. 監査証跡機能を追加
 - ・ software update 等
2. 仕組み/プロセスを導入
 - ・ SOP等で手順を規定
(記録項目、管理手順等)
 - ・ 紙媒体に記録
(操作の履歴を残す。測定記録や機器の使用記録)
※ ブランク記録用紙の管理が必要

DI課題 その② 監査証跡

対応策：仕組み/プロセスを導入

SOPで手順を規定し、運用管理する。

紙媒体の監査証跡に操作履歴を残し、不正な操作（データの改ざん等）を防ぐための方法を手順化する。

《方法》

・紙媒体の監査証跡に操作履歴を残す。

- ① データ取得、再測定、再分析、削除、上書き、変更等のデータに影響を及ぼす操作については全て記録する。
- ② 試験の測定記録（操作記録）と機器の使用記録に必要事項を残す。

記載項目： 実施者及び日時（変更時を含む）、内容、変更前後の内容、変更理由、承認者及び日時（変更時を含む）

《参考》 ブランク記録用紙の管理とは？

DIガイダンスで、ブランク記録用紙の管理は？

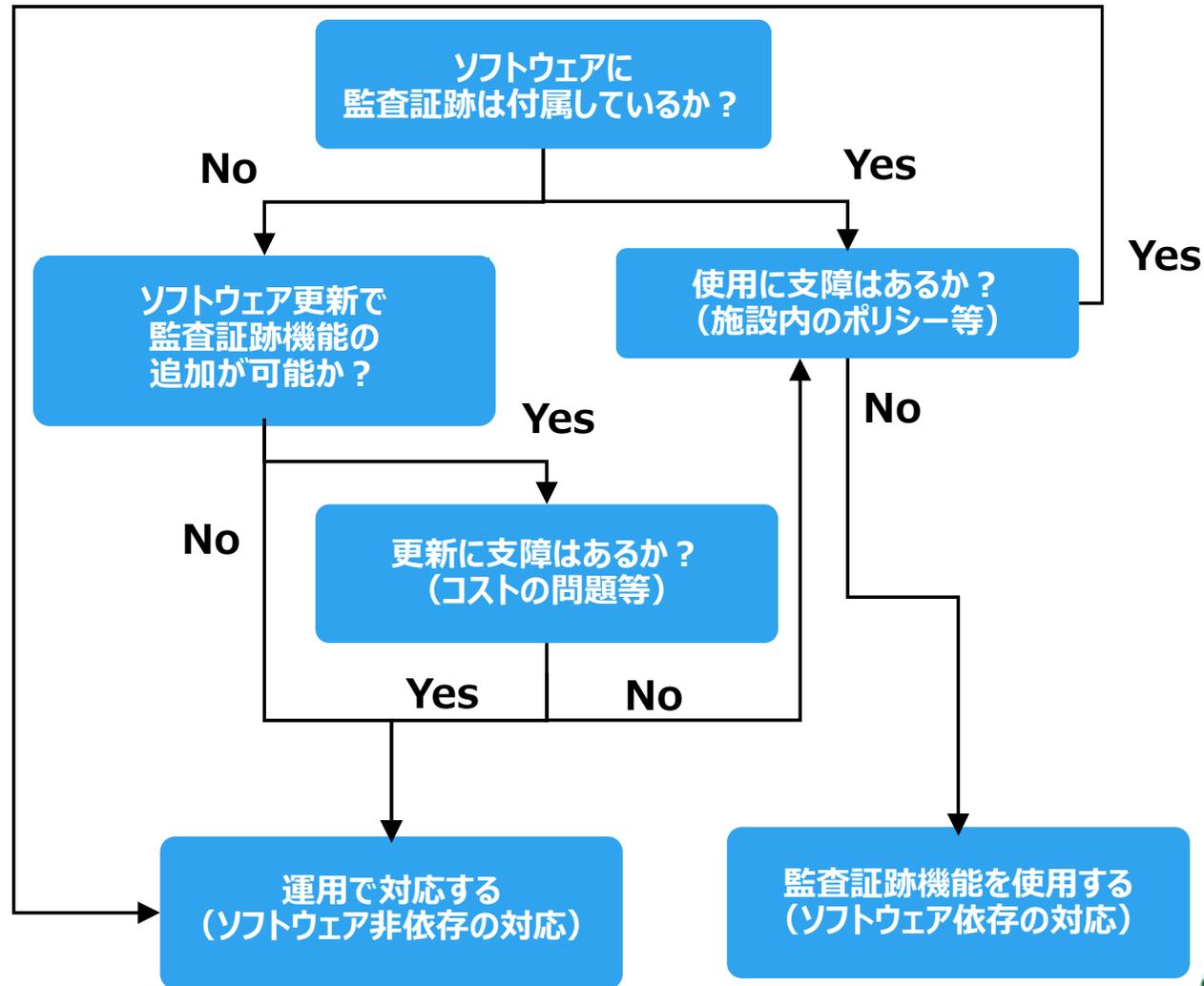
「ワークシートや実験ノートなどの生データ類を記録するブランク書式を適切に管理すべき」

ブランク記録用紙が、試験を実施する担当者により自由に発行できてしまうと？

問題 不都合なデータの差し替えが行われる可能性

対応策 管理者による番号付、刻印、サイン等

監査証跡への対応



DI課題 その③ 生データ(バックアップ)

課題：生データの定義が「紙」

対応策：

1. 生データを定義変更し「電子」に

2. 暫定的措置



※ MHRAのDIガイダンスでは △

生データの定義は「紙」のまま
仕組み/プロセスを導入

- ・ SOPで手順を規定
- ・ 電子データは、HPLC付属HDD、外部記憶媒体に保存

DI課題 その③ 生データ(バックアップ)

対応策

1. 生データを定義変更し「電子」に

- 動的な機能が維持されたオリジナルデータ等の電子データを、生データと定義を変更する
- その長期保存に関する対応が必要
 - セキュリティ管理の下、見読性を確保
 - バックアップ（試験終了後のデータ）の保存

DI課題 その③ 生データ(バックアップ)

対応策：仕組み/プロセスを導入

2. 《暫定的措置》 生データは「紙」の定義のまま

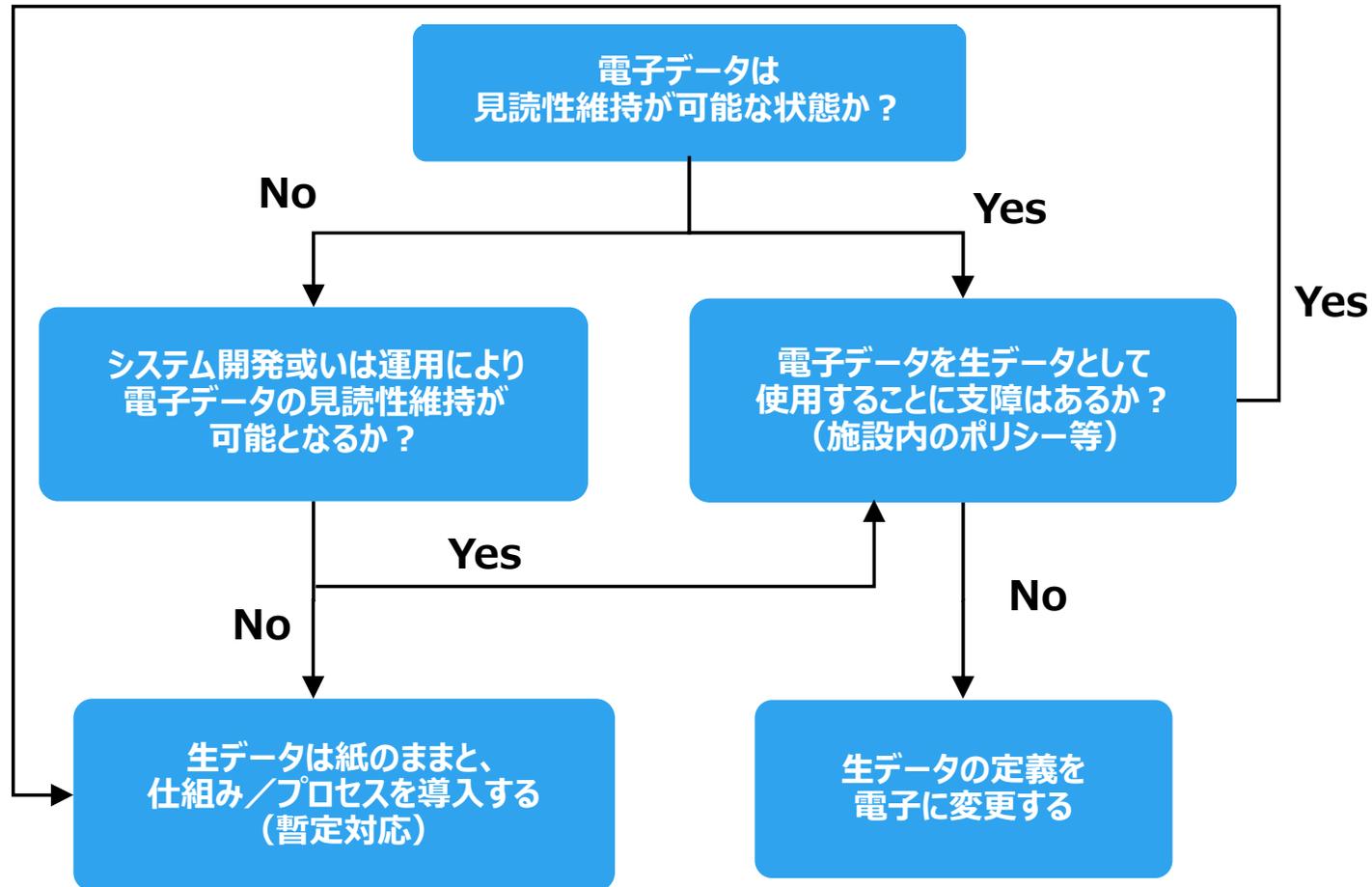
MHRAのDIガイダンスでは、“生データが動的状態で収集され、かつ電子的に生成された場合、紙のコピーは生データと考えることはできない”。

※ 本邦におけるDIガイダンスが発出・施行されるまでの暫定的な措置。

- SOPで手順を規定する。
- オリジナルデータ等の機器から出力される電子データは、再解析可能なようにHPLC付属のHDDや外部記憶媒体等に保存しておくことが重要。

※SOPに長期保存に関する手順を定め対応する必要がある。

生データへの対応



DIの規制要件を満たしていない機器運用のベストプラクティス

◆ 3つのDI対応の重要ポイント

「アクセスコントロール」、「監査証跡」、「生データ（バックアップ）」

◆ 重要ポイントに対し、機能の追加、生データを「電子」に定義変更ができない場合は、仕組み／プロセスを手順化して運用

【アクセスコントロール】 SOPで手順を規定、紙媒体に記録(使用者特定)

【監査証跡】 SOPで手順を規定（記録項目、管理手順）
紙媒体に記録（測定記録、操作記録、機器の使用記録）

【生データ(バックアップ)】1.生データを定義変更し「電子」に
2.《暫定処置》「紙」の場合、SOPで手順を規定、
電子データは、付属のHDD、外部記憶媒体に保存

Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の ベストプラクティス ～スタンドアロンHPLCの例～

- ① 機器運用のベストプラクティス
- ② 将来的なDI対応
ガイドライン発出後……

スタンドアロンHPLCにおける WLから求められるDI対応

以下の文書を参考にGLP試験における留意点を模索した

- FDAからのWarning Letter(WL) ※2016年から2018年のstand alone機器に関連する事例を抽出.
- OECD-GLP Advisory Document No.17 “Application of GLP Principles to Computerised Systems”
- MHRA “GXP” Data Integrity Guidance and Definitions”

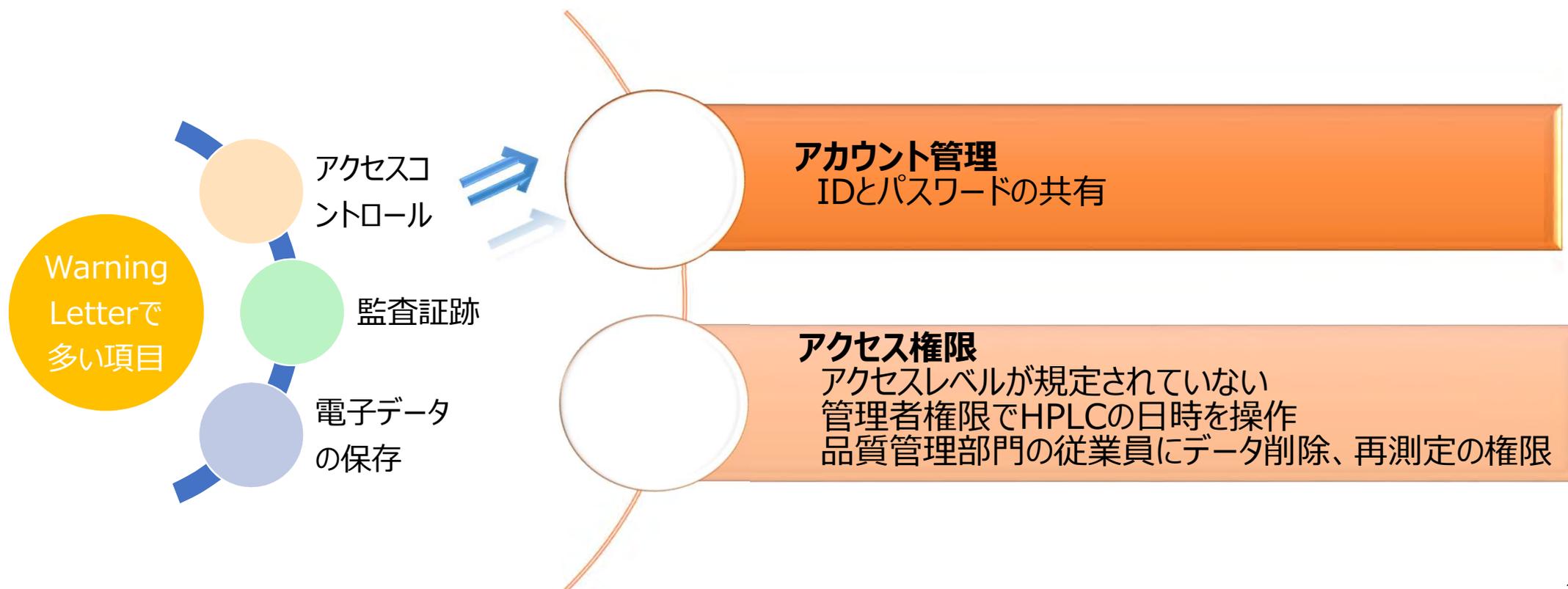
HPLCやGCに関する
DI関連の指摘が最も多い

1. アクセスコントロール
2. データ保存
3. 監査証跡



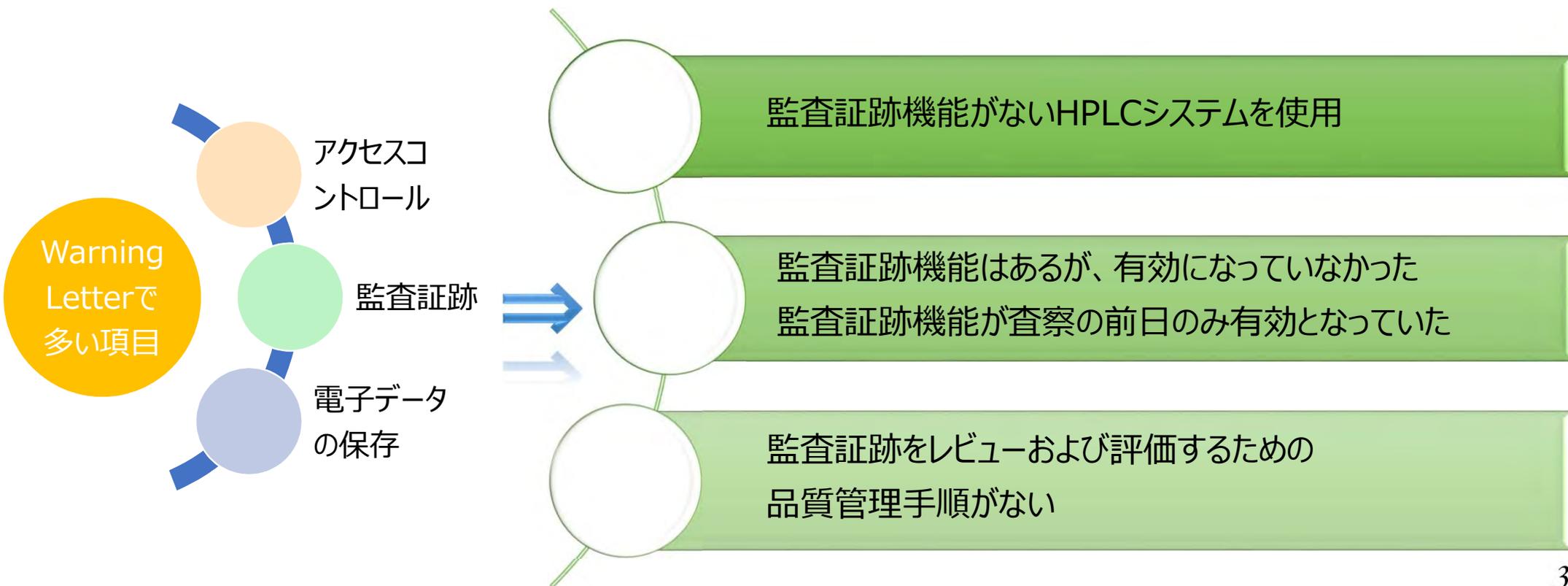
スタンドアロンHPLCにおける Warning Letterから求められるDI対応

①アクセスコントロールに関する事例



スタンドアロンHPLCにおける Warning Letterから求められるDI対応

② 監査証跡に関する事例



スタンドアロンHPLCにおける Warning Letterから求められるDI対応

③データの保存に関する事例

Warning
Letterで
多い項目

アクセス
コントロール

監査証跡

電子データ
の保存

試し打ちデータを、採用データとは別のドライブに保存。
元のデータファイルを削除していた

サンプル測定の前に複数回の非公式な測定を実施、
そのデータを別フォルダに保存していた

測定機器を接続したコンピュータのごみ箱フォルダに
試験のデータを移行（削除）していた

最終的な試験結果だけを保持していた
残留溶媒リリース試験のデータを要請したが、
このデータをリストアすることが出来なかった

スタンドアロンHPLCにおける Warning Letterから求められるDI対応

◆GLP試験における留意点

Warning
Letterで
多い項目

アクセス
コントロール

監査証跡

電子データ
の保存

使用者への適切な教育と管理者権限を測定者に
与えない制限を講じる

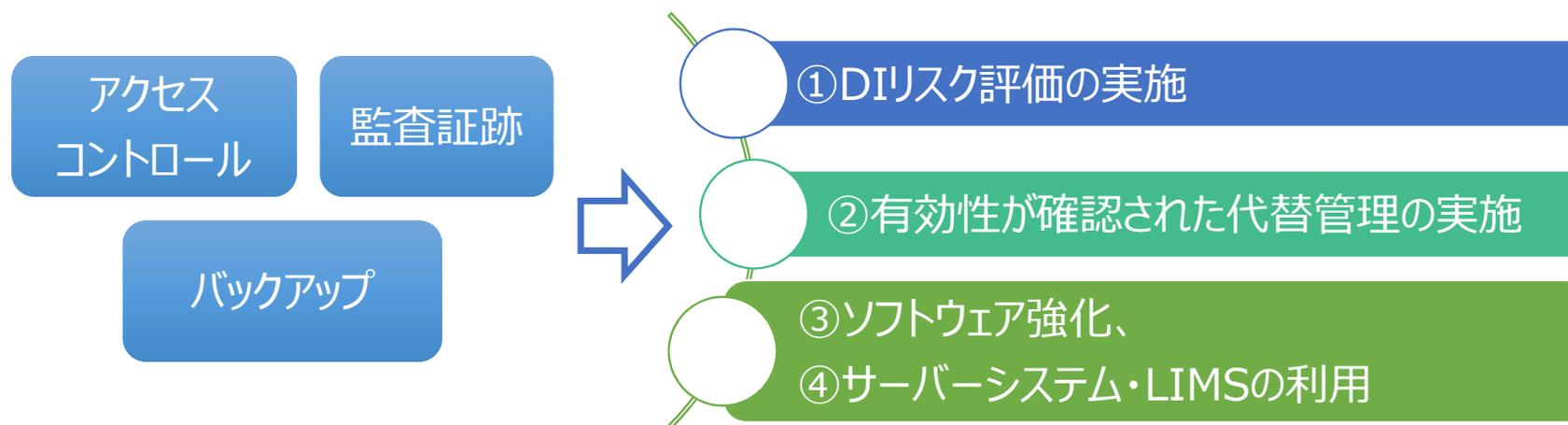
試験責任者、QC及びQAUが閲覧・確認・調査できること
管理者が監査証跡を変更又は停止した場合、その記録を
残し、検証できること

ユーザーから管理者権限を分離、データの削除を防止する
全ての測定結果を保存する

海外論文からのDIを確保するための運用の提案 (課題に対する対処法)

DIは海外でも課題とされていることから、海外論文^{1), 2)} 及びMHRAのDIガイダンスからスタンドアローンHPLCのDIを確保するための運用について考察を行った

スタンドアローンHPLCの主な課題と対処法



1) Laboratory Instruments and Part 11 Considerations (CVIC, 2015投稿論文)

2) GUIDELINES FOR THE ACQUISITION AND PROCESSING OF ELECTRONIC RAW DATA IN A GLP ENVIRONMENT (Release Date: 31.01.2018) Version: 2.

(AGIT: Swiss Working Group on Information Technology in a GLP Environment)

海外論文からのDIを確保するための運用の提案 (課題に対する対処法)

①DIリスク評価の実施

DIリスク評価の実施

システムがDI要求事項に対応していることをシステムライフサイクルの各タイミング（導入時、変更管理、定期的レビュー、リタイアメント等）において確認



リスクに応じて対応の優先度決定・文書化

長期的な是正措置が決定されている場合には、暫定的なリスクの受け入れや有効性が確認された代替管理（短期的な対応）を行う



経営層に報告

マネジメントレビューの対象とすることで、定期的に進捗確認

海外論文からのDIを確保するための運用の提案 (課題に対する対処法)

②有効性が確認された代替管理の実施

アクセスコントロールに問題がある場合

- SOPにアクセス管理方法を規定
- 物理的にアクセスを制限

監査証跡に問題がある場合

- SOPに手順を規定し紙に記録を残す
- 機器の全てのアクティビティ（ログイン、データ入力、変更、承認など）が記録されたLogがあるのであれば、Logを利用

バックアップに問題がある場合

- HDDやDVD等の外部記憶媒体にバックアップをとり、SOPに手順・管理方法を規定

いずれも代替管理を実施する場合は、それらが有効であることを確認することが必要

海外論文からのDIを確保するための運用の提案 (課題に対する対処法)

③ソフトウェア強化

・監査証跡
・アクセス
コントロール

欠如した機能を補うことができる
アドオンソフトウェアを利用

・監査証跡
・アクセスコントロール

アクセスコントロールや
監査証跡機能を持つ
システムにアップグレード

・監査証跡
・アクセスコントロール

④サーバーシステム/LIMSの利用

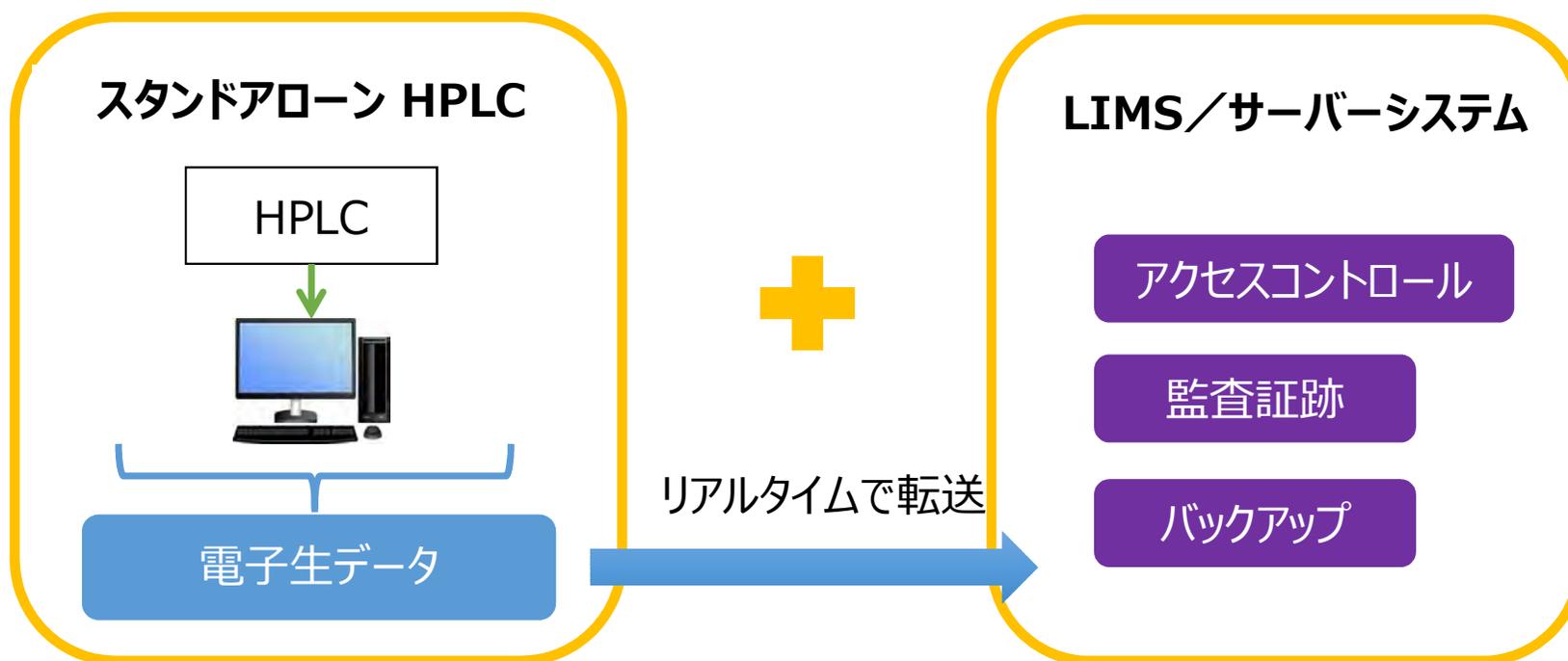


・監査証跡
・アクセスコントロール

機器とサーバーシステム
またはLIMSを組み合わせて
問題を補う

ネットワークを利用したデータ収集システム運用の提案

スタンドアロン HPLCを電子生データの取得および処理に用いる場合、
DI要件を全て満たすことは困難



LIMS/サーバーシステムの利用
スタンドアロン HPLCシステムの不足している機能を補える

Globalで求められている運用管理

◆将来的なDI対応（WL、海外論文より）

- WLの指摘で最も多いのが試験室のHPLCやGC関連
「アクセスコントロール」が最も多く、次に「データ保存」、「監査証跡」
- 「DIリスク評価の実施」、「有効性が確認された代替管理の実施」、「ソフトウェアの強化」、「サーバーシステムやLIMSの利用」が対処方法とされる
- 将来的にはネットワークを利用したデータ収集システム（LIMS等）が推奨される

本日の講演内容

1. はじめに
日本QA研究会（JSQA）の紹介
2. Data Integrityの規制要件を満たしていない機器運用の
ベストプラクティス ～スタンドアローンHPLCの例～
 - ① 機器運用のベストプラクティス
 - ② 将来的なDI対応
3. 測定データの信頼性確保の視点
 - 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確保の視点

測定データの信頼性確保の視点

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、教育・訓練、被験物質管理、資料保存等

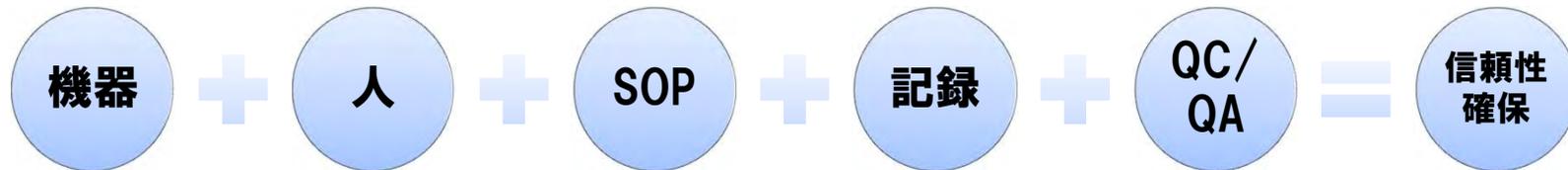
3. プロセス調査

- 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

測定データの信頼性確保の視点

- 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



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

測定データの信頼性を確保する為、検証された機器を準備することが大前提であるが、機器が検証されていることを過信すると、運用面での綻びが生じる。

検証された機器への過信とは？



QAUによる測定データの信頼性確保の視点

1. 試験の調査

HPLC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

- ① 試験計画書調査
- ② 試験操作調査（試験の重要な操作段階を現場にて調査）
- ③ 生データ・最終報告書の調査

① 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

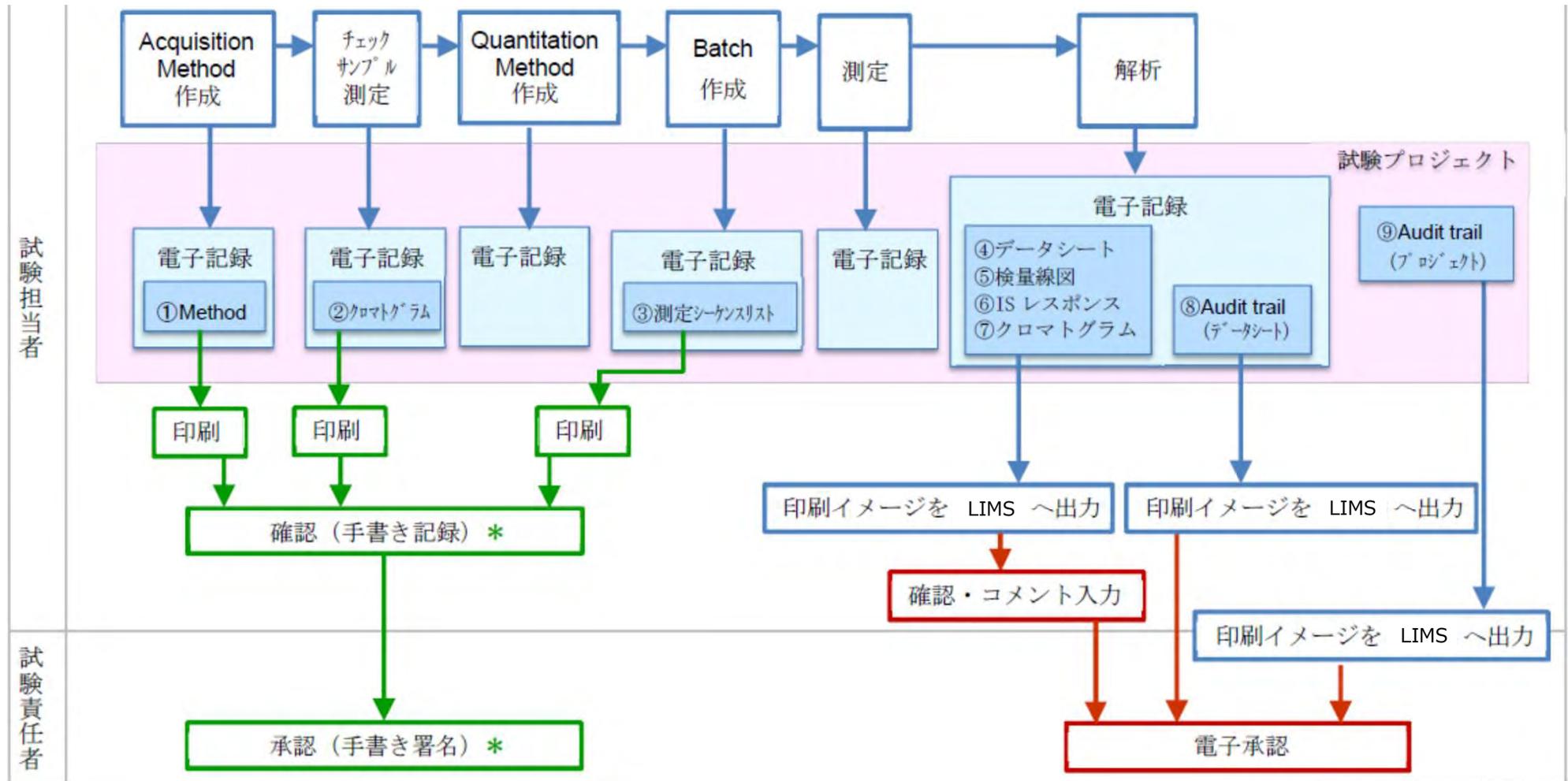
- 測定方法がバリデートされているか
- 生データの定義が明確か
- 測定終了後にデータをサーバーや外部記憶媒体へ保存する手動操作が手順化されているか
- 試験責任者は試験に使用される機器の機能が検証され、それが維持される様に管理・利用されていること確認しているか

✓データの恣意的選択防止に関する記載があるか

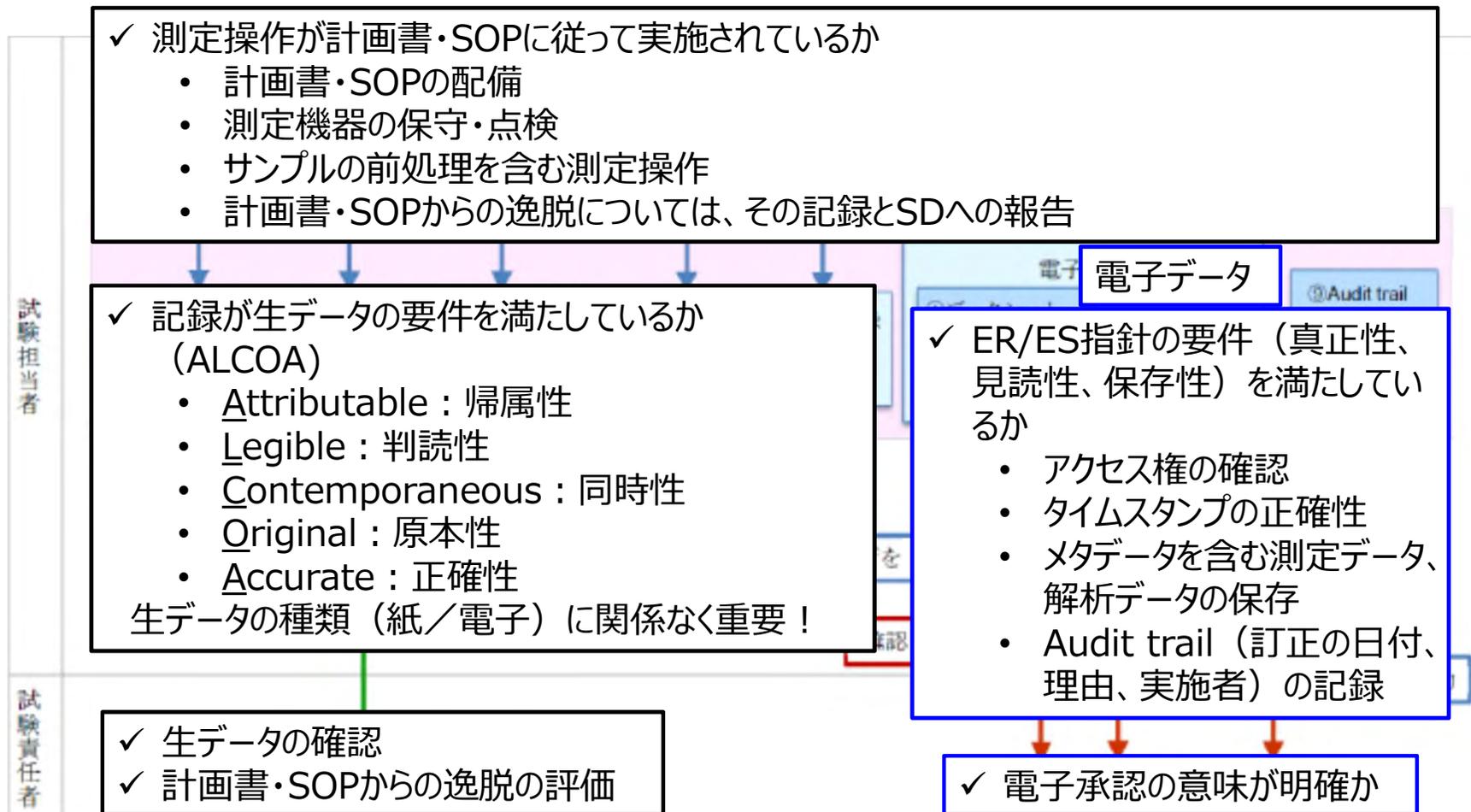
- 再測定の基準が明確か
- データの採用・不採用に関する基準が明確か

② 試験操作調査におけるQAUの視点

サンプル測定の実行調査におけるQAUの視点 《試験の重要な操作段階を現場にて調査》



② 試験操作調査におけるQAUの視点



③ 生データ・最終報告書調査におけるQAUの視点

✓生データ調査

- 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
(試験を再構築できるか)
- 生データの訂正が適切に実施されているか
- Audit trailがレビューされているか
- 計画書・SOPからの逸脱が記録され、評価されているか

✓最終報告書の調査

- 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、そのことが明示されているか)
- 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（外部記録媒体の劣化対策）

まとめ ①

GLPにおけるQAUの役割

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。

測定データの信頼性

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る。

まとめ ②

その他 組織体制と教育

- 今後も技術の進歩に伴い、新しい機器・又はシステムが開発されていくであろうが、それらを利用するのはヒトであり、その操作が最も重要である。
- 人的側面が最も重要で、機器・システムはあくまで目的を達成する為のツールであるため、常に規制に対応した運用を検討し、信頼性の確保を目指す姿勢を持つことが強く望まれる。
- その為、操作者並びに関係者が信頼性を確保する為の自覚と責任を持つと共に、信頼性を確保する体制を確立させ、DIへの理解、データが捏造、改竄されないような管理、担当者への教育、それによる理解を深めて実施していくことが重要である。

ご清聴ありがとうございました