

JBFシンポジウム JSQA発表

OECD GLPのデータインテグリティガイダンスへの対応

—PMDAとの意見交換を通じて考える解決策—

一般社団法人日本QA研究会
GLP部会第3分科会
下川 智春

アジェンダ

- 日本QA研究会とは
- PMDAから提示されたDIに関する調査方針の確認（GLP研修会）
- 業界4団体の検討結果及びPMDAコメント
 1. DI対応（監査証跡を実装した）機器への買い替え
 2. オリジナルデータ（特に動的データ）の保存
 3. 秤量値等の自動記録化
 4. ブランクワークシートの管理
- まとめ（PMDAの見解 及び 今後の対応のポイント）

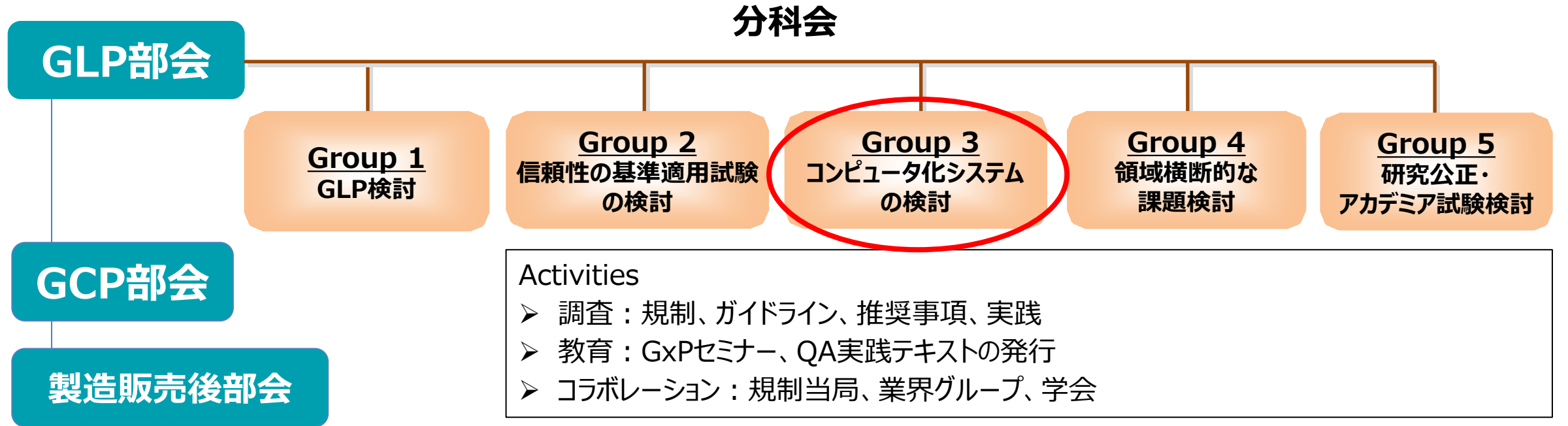
日本QA研究会とは

- **日本QA研究会（Japan Society of Quality Assurance : JSQA）**
 - 日本QA研究会は、医薬品、医療機器、農薬、化学物質、食品、動物用医薬品、飼料添加物等における品質及び信頼性保証（QA = Quality Assurance）に係る者で構成される一般社団法人です。
- **活動内容**
 1. 品質及び信頼性保証に関する研究
 2. 収集情報及び研究成果に基づく資料及び成果物の発行
 3. グループ活動、講演会、教育研修講座、合同部会総会等の開催
 4. 関係官庁、関係団体等との交流
 5. 関係行政機関からの情報収集と会員への情報提供
 6. 海外関連機関との交流及び海外情報の収集と会員への情報提供
 7. その他、本会の目的達成に必要な事項

以下のサイトから抜粋

<https://jsqa.com/about/activity/index/>

日本QA研究会の組織体制



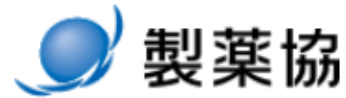
GLP部会第3分科会

非臨床試験に使用するコンピュータ化システム及びそれによって作成・管理される電子データ及び関連電子文書の信頼性保証について検討する。

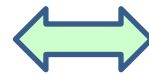
- ・第1グループ：コンピュータ化システムの信頼性保証
- ・第2グループ：CSV、電子データに関わる QA スキルの向上

規制当局と産業界のコミュニケーションについて

JSQAは関連する業界団体と共に、PMDA、FAMICと年に複数回のGLPの運用に関する意見交換会を行っています。



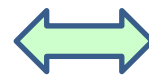
医薬品・医療機器・再生医療等製品



安研協



農薬



PMDAから提示されたDIに関する調査方針の確認 (GLP研修会)

第29回GLP研修会（2024年10月）

Data Integrity (DI) への更なる対応のお願い

- 2021年にOECDガイダンス文書No.22 (GLP環境下におけるDI) が発出されて以降、その求められる事項に対しては、周知期間が必要だったため、これまで留意事項に留めてきた。
- 一定の周知期間を経たので、今後はより踏み込んだ対応として、当該文書で求められている事項のうち、下記4点について優先的に具体的な取り組みを進めることとしたい。
- 具体的な内容及び適用時期については、今後、業界団体やその他関係者の意見を聴きつつ検討するが、各施設においてもどのように対応すべきか検討を始めてほしい。



- ・アンケート調査による実装状況の調査
- ・2回にわたって、重要項目の要求レベルについて意見交換

1. DI対応(特に監査証跡)した機器への移行
2. オリジナル(特に動的)データの生データ化
3. 秤量値等の自動記録化
4. ブランクワークシートの管理

これまでの経緯

- 2024年3月 意見交換会にてPMDAからDIに対する調査方針を提示
- 2024年6月 調査方針に関しJSQAでアンケート実施、意見交換にて共有
- 2024年10月 GLP研修会にてPMDAからDIに対する具体的な調査方針を提示
- 2024年11月 業界4団体の意見集約結果についてPMDAと意見交換

業界4団体の検討結果及びPMDAコメント

今回ご紹介するPMDAのコメントは、あくまで会議の場での“意見”であり、公式な見解や方針は今後のGLP研修会や適合性調査で示されることをご承知願います。

1. DI対応（監査証跡を実装した）機器への買い替え
2. オリジナルデータ（特に動的データ）の保存

要求事項

動的データは電子データを保存すること。

- ✓ 電子データに署名を付けること（GLP省令）
- ✓ 電子データに監査証跡を付けること（ER/ES指針）

※静的データはオリジナルが電子であっても、紙に印刷して保存することがOECDガイダンスで認められており、議論から外させていただきます。

OECD AD No.22 6.2 Generation, capture or recording of raw data *Hybrid systems*

動的データを保存する

解決方法

- ER/ES指針**対応**システム : 電子データを生データと定義して保存できる
ER/ES指針**非対応**システム : 電子データは生データの要件を満たせない



- ER/ES指針**対応**システムの導入が**様々な理由**で困難な場合
以下の**代替法**を提案（フラットファイルの保存を想定）
 - ① 使用記録に使用者、操作開始時刻、終了時刻を記載する
 - ② データ確定時に厳重なアクセス制限を付与する
 - ③ アクセス制限付与時に、データの容量、保存日時等を記録する
 - ④ GLP管理下でバックアップを取る
 - ⑤ 再解析する場合、データの容量、保存日時等が更新されていないことを確認する

事前アンケート 結果 ～監査証跡の実装について～

JSQA所属でGLP施設を有する 46社回答

機器名	対応済み	1～3年	5年以内	見通しが立たない (対応できない)	対応 しない
電子温度・湿度記録計	33%	2%	7%	35%	23%
赤外分光光度計	19%	4%	15%	56%	7%
血液検査装置	57%	4%	4%	22%	13%
血液生化学検査装置	57%	4%	4%	26%	9%
尿定性機	ER/ES対応システムの実装状況及び今後の見通しには 施設や機器による差が大きく、その主な要因として導入コスト、 管理リソースの調達が挙げられた				
電気泳動					
プレート					
心電計					
テレメトリシステム	50%	0%	11%	35%	0%
呼吸・肺機能評価システム	33%	0%	11%	56%	0%
全自動パッチクランプシステム	67%	0%	0%	33%	0%
HPLCシステム	34%	16%	16%	29%	5%
LC/MS/MSシステム	42%	16%	10%	29%	3%
フローサイトメーター	18%	6%	12%	59%	6%
エンドキシン測定装置	75%	0%	25%	0%	0%

業界団体意見

1. 動的電子データを保存し、生データとして扱う必要があることは了解しており、各業界団体でこれを推進する。
2. 動的データを扱う全ての機器やシステムでER/ESを完全に満足することは、費用や人員確保、対応機器の販売がない等の理由により困難である。従って、ER/ES対応の猶予期間を〇年と一律に設定することは見送りいただき、電子データ保存と紙記録を組み合わせたハイブリッド対応は期限を決めずに認めていただきたい。
3. なお、現段階では、ER/ES対応機器で合っても、メーカーのソフトウェアバージョンアップ等により、データの長期的な見読性が確保できない可能性がある。その場合、例えばCROからスポンサーへの返却時に、動的データから紙へ、生データの定義変更を行う場合があることを了解いただきたい。

PMDAコメント

1. DI対応（監査証跡を実装した）機器への買い替え
2. オリジナルデータ（特に動的データ）の保存

–ハイブリッドによる代替方法は受け入れられる

–監査証跡の実装によっていわゆる「データのいいとこどり」を防止してもらいたい
代替法ではその点が課題となる

–電子データ保存はオリジナルが電子である場合、データが静的でも電子保存を
求めていく 例：プレートリーダー

3. 秤量値等の自動記録化

要求事項

LIMS等で自動記録されない電子天秤、pHメータ等はプリンターを接続し印刷すること ⇔ 書き取りミスの回避

※OECD No.22に直接の要求はないが、6.7 transcriptionの記載に基づく要求と理解した

解決方法

- ✓ LIMSや毒性試験システムに接続し電子記録を保存する
- ✓ プリンターを接続し印刷する。
- ✓ 読み取り手書きを継続する場合は2者確認等の措置を追加する

(OECD AD No.22 6.7 transcription)

Transcriptions should be avoided as they increase the risks of errors and inconsistencies. Where transcriptions cannot be avoided, they should be verified by a second person or operated by a validated system.

事前アンケート 結果 ～表示値の自動記録について～

JSQA所属でGLP施設を有する 46社回答

機器の保有状況と測定値の記録方法（複数回答可）

機器名	機器を保有	プリンターやPCへの取込み等により測定値を記録	表示値を目視で書き写し
電子天秤	46	91%	41%
pHメーター	43	53%	56%
コロニーカウンター	22	86%	27%
体温計	16	25%	88%
吸光度計	26	92%	23%

複数回答を可としたため、1施設内で2つの方法が採用されている施設がある
1施設の中に、LIMSに接続した天秤と、目視読み取りの両方がある
体温計はプリンター接続機能のないものが広く使用されている

業界団体意見

- 天秤等で印刷を必須とする意図を確認したい。手書きから印刷に変更した場合、読み取りのミスはなくなるが、印刷物の管理が必要になる※。
 - ※ 印刷物に印刷日、測定日、署名等を記入し、速やかに所定のワークシートに貼り付ける等の処置を要する。
- プリンターの設置については、一律に要求するのではなく、施設がその機器の用途に応じてリスクを判断し、選択することを許容していただくよう要望する。

PMDAコメント

3. 秤量値等の自動記録化

- 書き写しミスの防止とデータの客観性を確保することを意図している
- 試験への影響度の高いデータを選択して対応することにより
- リスク分析に基づき、選択理由を説明して欲しい

4. ブランクワークシートの管理

要求事項

ブランクワークシートを管理すること。

OECD NO.22 6.2 Generation, capture or recording of raw data

管理とは：使用可能なコピーの数と比較して、使用される雛型の数は、重複を避けるために管理されるべきである ⇔ 試験中の記録の差し替えを防止すること※。

※ アーカイブからの貸し出しは枚数確認か封緘のいずれかが要求されている（GLP Q&A242）

解決方法

- ✓ 当該試験に関与しない第3者が記録用紙を発行管理する。印刷枚数と使用数の出納を付け、かつ意図しない記録用紙が使用されないよう、スタンプ、パンチ、署名などで識別する
- ✓ 必要な記録用紙を全て印刷し綴じたノートブック形式で使用する
- ✓ 印刷ログ、シートの使用履歴が確認できる電子文書管理システムあるいは電子帳票システム等を用いる

事前アンケート 結果 ～ブランクシートの管理について～

JSQA所属でGLP施設を有する 46社回答

試験固有ワークシートの管理

選択肢	回答数
管理している	7
検討中	31
対応予定なし	8

施設共通ワークシートの管理

選択肢	回答数
管理している	3
検討中	32
対応予定なし	11

ブランクワークシートの管理がGLP上の必須要件となった場合に困ること（複数回答可）

選択肢	回答数
特に困ることはない	5
管理するための作業量が膨大（人件費）	38
システム導入のためのコスト	21
管理するブランクワークシートの範囲がわからない	19
その他	8

ブランクワークシートの管理の実践にあたり考慮すべき事項

1. GLP施設で誰が管理すべきか？

- FM or QA

2. 対象とする記録の範囲はどこまでか？

- 施設共通の記録 and/or 試験固有の記録

3. 許容される準備期間は？

- 方法の選択、SOPの整備、実運用管理下での検証等の期間

業界団体意見

- 本質は「差し替え防止策を目的とした管理」を施設が実践することである。
- ワークシートの発行管理はその手段の一つとして有効であるが、他の施策を複合し、差し替え防止を総合的に確立することは可能と考える。
- よって、どのシートをどのレベルで管理するかといった、管理するワークシートの範囲や管理方法は施設の考えに任せさせていただくよう要望する。

PMDAコメント

4. ブランクワークシートの管理

- どのシートを管理するかは、施設の考えで良い
- 管理するシート範囲は、リスク分析に基づき選択理由を説明して欲しい
- 試験固有のブランクシートの管理を求めていく

まとめ（PMDAの見解 及び 今後の対応のポイント）

まとめ（PMDAの見解）

- 電子データがオリジナルであれば電子データの保存を求める
- 監査証跡がシステムで実装困難な場合は代替法も認めていく
- 代替法の利用、秤量値の自動記録化及びブランクワークシート管理の適用範囲は、各施設がリスクに応じて定めて良い
- GLP外の試験（信頼性の基準）に対し、具体的な対応事項を求めるものではない（ただしデータインテグリティ確保の本質は同じ）



今後のGLP研修会や適合性調査で公式な見解や調査方針を示し以降の調査において施設に説明を求める

まとめ（今後の対応のポイント）

- リスク分析に基づいた対応方針の策定
 - ・各施設の業務内容、DI対応状況は様々なことは承知している
 - ・対応の優先順位や今後の対応方針など各施設でリスク分析を実施して定めることが必要（→リスク分析結果を用いた説明）
- 生データの電子化
 - ・データが生成してから廃棄するまでのライフサイクル全般の管理が必要（ALCOA+）
 - ・電子で取得したデータ（オリジナルデータ）は静的でも保存が必要
- 生データの電子化に向けた新たな運用手順の策定
 - ・DI対応機器の導入だけでなく、電子データの管理方法（バックアップ、アーカイブ含む）や監査証跡のレビュー手順など新たな運用方法が必要
 - ・DI非対応機器を継続使用する場合、ハイブリッドによる代替方法は受け入れ可能だが人手を介する作業は完全でない（→リスク分析結果を用いた説明）

以上、皆さまの参考になれば幸いです

ご清聴ありがとうございました