

第3回ラウンドテーブル

データインテグリティについての期待値

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト(品質管理担当) 川北 弘之

本日はご紹介する内容は、
演者の個人的見解を示すものであり、
PMDAの公式な見解ではないことにご留意ください。

本日の内容

1. 法令の要求事項
2. PIC/Sガイドライン
3. まとめ

法令の要求事項—GMP省令

GMP省令第二十条(文書及び記録の管理)

令和3年改正での追加項

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。
- 三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務
- 六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

対象は試験記録と製造記録だけではありません。

(対象例は次ページで)

GMP省令第

さらに手順書類の文書についても記録と同様にインテグリティを求める旨が明示されています。

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。

二 作成された手順書等が記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。

三 他の手順書等及び記録との不整合がないよう、継続的に管理すること。

四 手順書等若しくは記録に不整合があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合

DI手順書が必要ですが、手順書を作って終わりではありません。

(リスクアセスメントも同様に)

困を究明し、所要の是正措置及び予防措

保するために必要な業務

六 則各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

法令の要求事項—GMP省令

DIの対象となる記録の例

GMP省令第八条（手順書等）

1. 構造設備及び職員の衛生管理
2. 製造工程、製造設備、原料、資材及び製品の管理
3. 試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施
4. 安定性モニタリング
5. 製品品質の照査
6. 供給者の管理
7. 外部委託業者の管理
8. 製造所からの出荷の管理
9. バリデーション
10. 変更の管理
11. 逸脱の管理
12. 品質等に関する情報及び品質不良の処理
13. 回収等の処理
14. 自己点検
15. 教育訓練
16. 文書及び記録の作成、改訂および保管
17. その他

洗浄記録、除染記録

製造記録、保管記録
検体管理記録、試験記録

PV報告書作成の根拠となる、設備のPQ、使用原料等の試験記録、教育記録、バリデーション実施記録、サンプリング記録、試験記録

第2項 手順書等及び記録の信頼性の確保のための手順

法令の要求事項—GMP省令

GMP省令第二十条(文書及び記録の管理)

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、**継続的に管理**すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、**継続的に管理**すること。
- 三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、**継続的に管理**すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
- 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務
- 六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

法令の要求事項—GMP省令

GMP省令第二十条(文書及び記録の管理)

2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第八条第二項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、**継続的に管理**すること。
- 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、**継続的に管理**すること。
- 三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、**継続的に管理**すること。
- 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を調査し、必要の是正措置及び予防措置をとること。

継続的とは、文書及び記録の作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続するとの趣旨である

(公布通知第8条第1項第17号関係より)

法令の要求事項—公布通知

GMP省令公布通知 第二十条（抜粋）

- (2) **あらかじめ指定した者**に行わせる手順書並びに記録の信頼性（いわゆるデータ・インテグリティ）の確保に係る業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については、当該文書及び記録の種類、内容等に応じて、その信頼性の確保に関して熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。いわゆる**裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外**であるが、医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については、**PIC/Sの関連ガイダンス文書PI 041 “Good Practice for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GCP Environments”** 等が**参考**になるものであること。

法令の要求事項—公布通知

DI責任者のリーダーシップに期待

GMP省令公布通知 第二十条 (抜粋)

(2) **あらかじめ指定した者**に行わせ(文書及び記録のインテグリティ)の確保に係る業務に責任を負った者については、当該文書及び記録の信頼性の確保に関して熟知している職員を責任者として定め、その職員及び権限を定め、GMP省令第6条第4項の規定による文書及び記録の信頼性の確保に必要に応じて定めることが求められる。いわゆる**裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外**であるが、医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については、**PIC/Sの関連ガイダンス文書PI 041 “Good Practice for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GCP Environments”** 等が参考になるものであること。

不正でなくとも信頼性のない文書・記録による誤った判断が患者さんにもたらす不利益は同じ

のちほど...

法令の要求事項—公布通知

GMP省令公布通知 第二十条（抜粋）

データライフサイクル

（2） 続き

- ① 作成及び保管：例えば、**作成段階において欠落がないよう**必要なチェックを行うほか、**作成後において消失、読取り不能等が生じないよう**適切なバックアップを行う等
- ② 正確性：例えば、作成段階において**正確な内容となるよう必要なチェック**を行うほか、作成後において、内容に不正確な点が判明した場合に必要な訂正を行う、**不正な改変等が生じないよう**適切な保全措置をとる等
- ③ 整合性及び一貫性：例えば、他の文書及び記録との**整合性及び一貫性について照合**を行う、**混同、転記ミス、データのコピーエラー**その他作業上の過誤を防止する措置をとる等
- ④ 文書又は記録について、欠落があった場合又は内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合には、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとらなければならない
- ⑤ その他に必要な業務：関連する業務に従事する職員への必要な教育訓練の実施、作成及び保管に使用する設備、物品等の点検整備等

法令の要求事項—公布通知

GMP省令公布通知 第二十条（抜粋）

（2） 続き

- ① 作成及び保管：例えば、作成段階において欠落がないよう必要なチェックを行うほか、作成後において消失、読取り不能等が生じないよう適切なバックアップを行う等
- ② 正確性：例えば、作成段階において正確な内容となるよう必要なチェックを行うほか、作成後において、内容に不正確な点が判明した場合に必要な訂正を行う、不正な改変等が生じないよう適切な保全措置をとる等
- ③ 整合性及び一貫性：例えば、他の文書及び記
て照合を行う、混同、転記ミス、データのコピー
PQS
ついで
誤を防
止する措置をとる等
- ④ 文書又は記録について、**欠落があった場合又は内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合には、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとらなければならない**
- ⑤ その他に必要な業務：関連する業務に従事する職員への必要な**教育訓練の実施、作成及び保管に使用する設備、物品等の点検整備等**

本日の内容

1. 法令の要求事項
2. PIC/Sガイドライン
3. まとめ

PIC/S GMP DIガイドライン

PIC/S GUIDANCE – GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS

目的

- Good Data managementのGMP/GDP要求事項の解釈と査察方法、査察の効率化について査察当局に向けたガイダンスの提供
- 規制を受ける側に追加の薬事的負荷をかけることを意図しておらず、現在の業界標準 (current industry data management practices) に関するGMP/GDP要求事項の解釈に関するガイダンスを提供することを意図している。

法的要求ではないが、業界標準を参考にすることで効果的に管理方法を構築できる。

データインテグリティの原則

- ALCOA +**
- Attributable(帰属性)
 - Legible(判読可能性)
 - Contemporaneous(同時性)
 - Original(オリジナル性)
 - **Accurate(正確性)**
 - Complete(完全性)
 - Consistent(整合性)
 - Enduring(耐久性)
 - Available(入手可能性)

データインテグリティの原則

- ALCOA +**
- Attributable(帰属性) ← 正確性の保証のため
 - Legible(判読可能性) ← 正確に読み取るため
 - Contemporaneous(同時性) ← バイアス回避
 - Original(オリジナル性) ← 改変防止
 - **Accurate(正確性)**
 - Complete(完全性) ← 正確に再現するため
 - Consistent(整合性) ← 正確を期すため
 - Enduring(耐久性) ← 正確に読み取るため
 - Available(入手可能性) ← 正確に読み取るため

逸脱の管理とALCOA+

たとえば

GMP省令第十五条(逸脱の管理)

製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。

- 一 逸脱の**内容を記録**するとともに、逸脱したことによる**影響を調査**し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。
 - 二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。
 - イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。
 - ロ 当該逸脱の**原因を究明**すること。
 - ハ 所要の**是正措置及び予防措置**をとること。
 - 三 **前二号の業務に係る記録**を作成し、これを保管すること。
- 2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、**前項第一号及び第二号により確認した記録**を作成させ、保管させるとともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。

逸脱の管理とALCOA+

GMP省令第十五条(逸脱の管理)

製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定 **逸脱内容、影響評価、原因究明、CAPAの記録が必要**。

一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

二 重大な逸脱が生じた場合には、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。

イ 当該逸脱に該当する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。

ロ 当該逸脱の原因を究明すること。

ハ 所要の **誰が調査/判断した(Attributable)のかを、**
三 前二号 **その時 (Contemporaneous)*に、**
2 製造業者 **正確 (Accurate, Complete)に記録し、**
第二号により **その内容を維持する (Enduring, Available) ことが重要。**
に報告させなければならない。

*例えば発生状況の記録を原因究明終了後に文書化すると推定した原因に沿った内容のみを記載するというバイアスが生じる可能性がある。

PIC/S GMP DIガイドラインの期待値

紙記録

- 記録用紙の作成、配布および管理
- 記録用紙の使用
- 記録の記入
- 記録の修正
- 記録の確認
- 電子システムからのプリントアウト
- 記録の保管
- 記録の廃棄

コンピュータ化システム

- 適格性確認及びバリデーション、メンテナンス
- データの移動
- セキュリティ
- オーディットトレイル
- データの取得/入力
- システム内のデータ照査
- 電子データの保存と廃棄
- ハイブリッド運用

紙、電子でそれぞれ固有の留意点があるが、患者さんにとってデータの重要性は紙も電子も同じ。

本日の内容

1. 法令の要求事項
2. PIC/Sガイドライン
3. まとめ

1. データインテグリティは最近必要となった概念ではない。健全な企業活動の基本。
2. データインテグリティ
≠ クロマトグラムシステムの監査証跡
3. 入力・記入の正確性担保、訂正・変更・追記の管理、保管期限までの検索性の維持が重要
⇒ 上級管理者のコミットメント、教育、システム化、点検、DI責任者のリーダーシップ
4. DI保証にどこまで資源をつぎ込むかはDI以外の品質保証にかける資源とのバランス
⇒ リスクマネジメント、PQS

ご清聴ありがとうございました



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
TEL: 03-3506-9446 FAX: 03-3506-9465
<http://www.pmda.go.jp/>

