



第24回GLP研修会

平成31年1月21日 東京
平成31年1月25日 大阪

OECD GLP文書No.17(コンピュータ化システムのGLP原則への適用)の運用について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

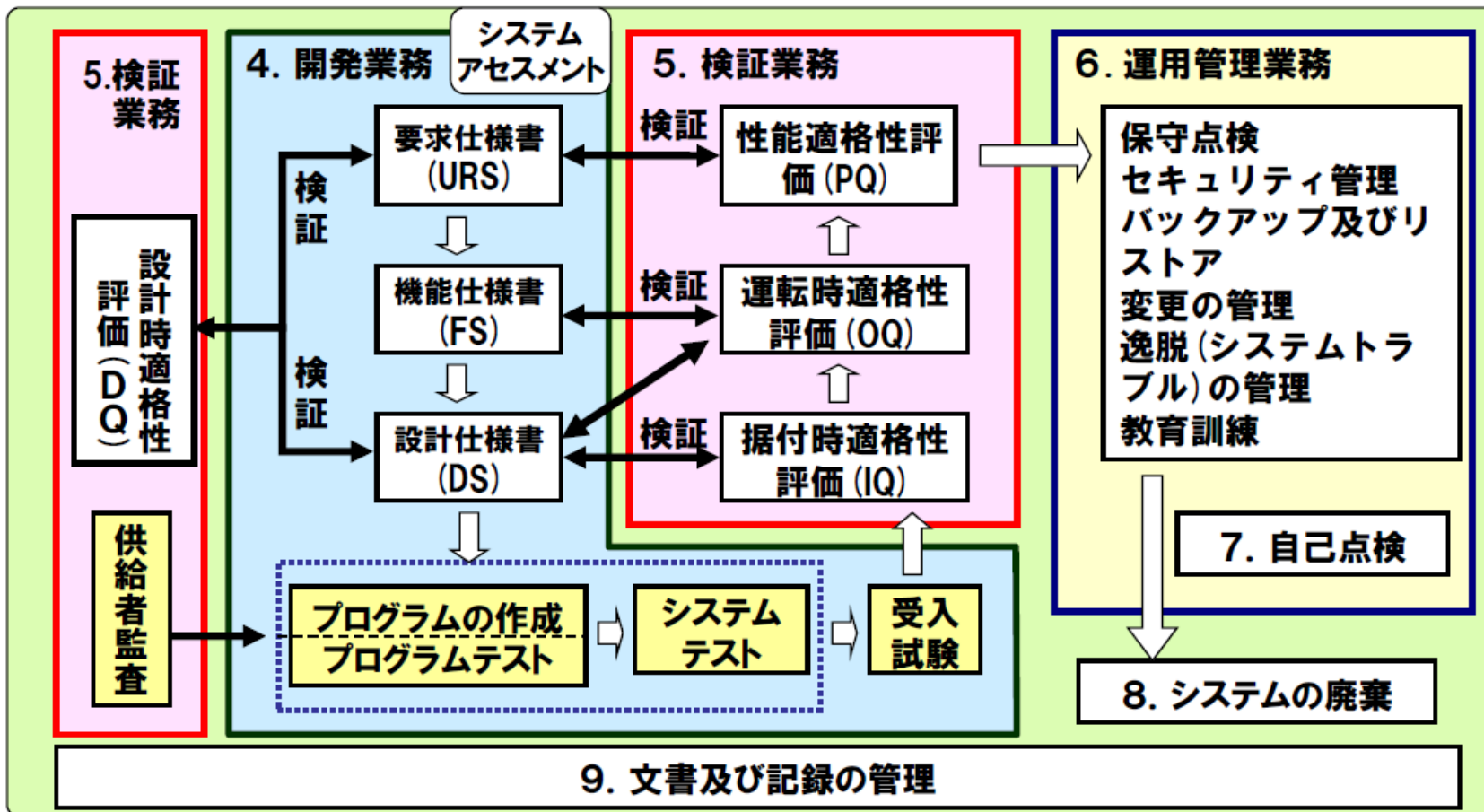
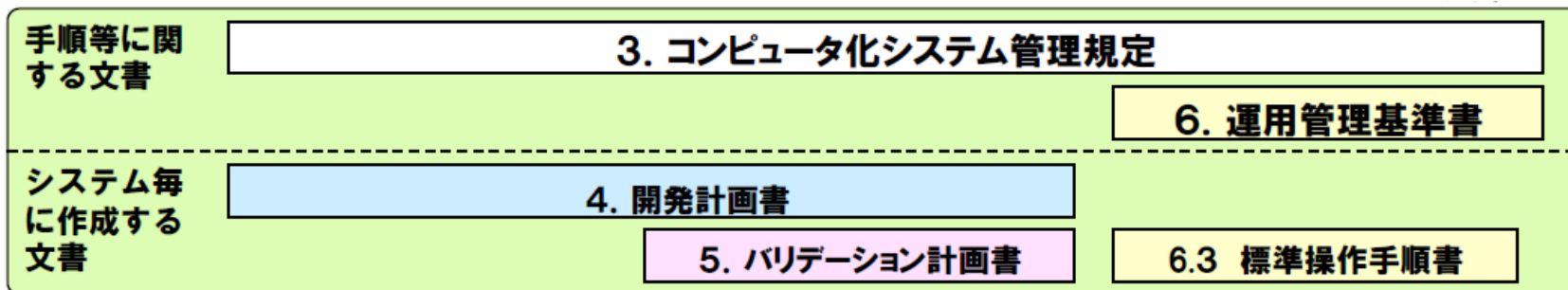
信頼性保証部 調査専門員

中野 賢司

内容

0. システムのライフサイクル
1. GLP文書No.17について
2. GLP文書No.17の内容について
3. PMDAのシステム調査について
4. まとめ

0. システムのライフサイクル



「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」の別紙1 (H22.10.21 薬食監麻発1021第11号)

1. GLP文書No.17について

GLP文書No.17について

【背景】

多くのGLP施設では、毒性試験データ収集システムを中心に、なんらかのコンピュータシステム（以下、システム）を導入している。

一般的に、様々な作業や測定がコンピュータ化され続けている現状を踏まえると、この傾向は今後も増加していくと思われる。

GLP文書No.17について

【経緯】

OECD GLP作業部会では、システムをGLP環境下で運用するための指針として文書No. 10を発出していた。しかしOECD加盟各国の産業界から、システムのGLP下での運用に関する意見や質問を多く受けたため、同部会は2012年の第26回会合で文書No. 10の更新プロジェクトを発足させた。今回紹介する文書No.17は、No. 10の更新版として、2016年にOECDより発出されたものである。

なお、文書No. 10は廃止こそしていないものの、本文書は基本的に文書No. 10の内容を引き継いでいるため、今後、文書No. 10を参照する意義はないといえる。

GLP文書No.17について

PUBLISHED IN THE SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING

- No. 1, OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)
- No. 2, Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995)
- No. 3, Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits (1995)
- No. 4, Quality Assurance and GLP (as revised in 1999)
- No. 5, Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (as revised in 1999)
- No. 6, The Application of the GLP Principles to Field Studies (as revised in 1999)
- No. 7, The Application of the GLP Principles to Short-term Studies (as revised in 1999)
- No. 8, The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (as revised in 1999)
- No. 9, Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)
- **No. 10, The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995)**

GLP文書No.17について

PUBLISHED IN THE SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE MONITORING

- No. 11, The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the principles of GLP (1998)
- No. 12, Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country (2000)
- No. 13, The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies (2002)
- No. 14, The Application of the Principles of GLP to in vitro studies (2004)
- No. 15, Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP (2007)
- No. 16, Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (2014)
- **No. 17, The Application of GLP Principles to Computerised Systems (2016)**
- No. 18, OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 (2016)
- No. 19, Characterisation and Use of Test Items (2018)

GLP文書No.17について

Unclassified ENV/JM/MONO(2016)13
Organisation de Coopération et de Développement Economiques
Organisation for Economic Co-operation and Development 22-Apr-2016
English - Or. English

ENV/JM/MONO(2016)13
Unclassified

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE
MONITORING
Number 17
Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice
Application of GLP Principles to Computerised Systems

English - Or. English
JT03394591
Complete document available on OLIS in its original format
This document and any map included herein are without prejudice to the status of or sovereignty over any territory, to the delimitation of international frontiers and boundaries and to the name of any territory, city or area.

- 2016年にOECDより発出
- 文書No. 10の更新版
- OECDのpublic siteで公開中

試験施設がシステムを導入・運用・廃止する際の指針

PMDAによる指摘や指導の根拠となるもの

GLP文書No.17について

文書の構成

1. PREAMBLE: 定義や用語説明について
2. PROJECT PHASE: システム導入時のポイントについて
3. OPERATIONAL PHASE: 運用時のポイントについて
4. RETIREMENT PHASE: システム廃止
5. REFERENCES: 参考文献

一度、ご覧ください。

GLP文書No.17について

The demonstration that a computerised system is suitable throughout its life cycle for its intended purpose is of fundamental importance and is referred to as computerised systems validation. (p.9, para 4)

2. GLP文書No.17の内容について

GLP文書No.17の内容について

本文書には、コンピュータ化システムのライフサイクルに関して多岐にわたり記載されており、ボリュームも大きい。

したがって、一度に全ての内容を解説することはできないため、今回は、PMDAがGLP調査中に各試験施設で遭遇する事象を踏まえた上で、ポイントと考えられる部分を抜粋した。

なお、説明に当たっての便宜上、当該文書をシステムのライフサイクルに必要な因子に基づき再分類しているが、この分類に従ってシステムの導入・運用を求めているわけではない。

GLP文書No.17の内容について

- 1) 対象となるシステムの範囲
- 2) なにをどのように実施するか？
- 3) 指名・役割
- 4) ユーザー要求仕様書(URS)
- 5) 保存・生データ
- 6) 監査証跡
- 7) 不具合や変更への対応
- 8) 社内IT部門(GLP組織外)の関与

対象となるシステムの範囲

- ranging from simple devices like balances to more complex devices such as stand-alone PCs controlling lab-based instruments and complex systems like laboratory information management systems. (p.9, para 3)
- The same requirement also applies to computerised systems used to produce other GLP-relevant data such as records of raw data, environmental conditions, personnel and training records, maintenance documentation, etc. (p.9, para 4)
- As with any other type of software, COTS products require appropriate validation depending on the risk and the complexity of any customisation. (p.14, para 41)
- Spreadsheet templates for calculations using pre-defined formulas, self-written equations, or macros should be regarded as in-house developed applications. (p.14, para 43)

対象となるシステムの範囲

<理解して欲しいポイント>

1. 本文書の対象

(大規模な毒性試験データ収集システムその他)

- 単純な装置(天秤等)
- いわゆる『共通資料』を生み出すシステム
- 購入後そのままの製品(COTS)
- Spread Sheet(Excel等)で作成した数式(自作のシステム)

なにをどのように実施するか？

- Formal qualification rather than validation may be acceptable for Commercial Off-The-Shelf systems (COTS), automated equipment of low complexity or small systems. (p.10, para 7)
- Special focus and monitoring is expected with regard to the control of data flow where interfaces to other systems are established. (p.10, para 9)
- Decisions on the extent of validation and data integrity controls should be based on a documented rationale and documented risk assessment. (p.11, para 13)
- Risk assessment should be used to develop an adequate validation strategy and to scale the validation efforts. (p.11, para 14)

なにをどのように実施するか？

- The outcome of the risk assessment process should result in the design of appropriate validation activities for computerised systems or computerised system functionalities. (p.11, para 14)
- If an application (e.g. a spreadsheet) is not complex, it might be sufficient to verify functions against user requirement specifications. (p.14, para 41)
- There should be evidence that the system was adequately tested for conformance with the acceptance criteria set by the test facility prior to being put into routine use. (p.17, para 52)
- retention of documented evidence of all testing procedures, test data, test results, a formal summary of testing and a record of formal acceptance. (p.17, para 52)

なにをどのように実施するか？

- A supplier's testing activity and documentation may assist the test facility management in its validation efforts and may supplement or replace test facility testing. (p.18, para 63)
- Test facility management should retain evidence of testing regardless of whether the testing is done by the test facility or by a supplier demonstrating appropriate test methods and test scenarios have been employed. (p.18, para 63)
- Data migration should be part of the test facility management's validation scope if GLP-relevant data is affected regardless of the status of any GLP study project. (p.18, para 66)

なにをどのように実施するか？

- It is test facility management's responsibility to ensure and demonstrating that data are not altered during the migration process. Conversion of data to a different format should be considered as data migration (e.g. from a proprietary data format to PDF). Where data are transferred to another medium, data must be verified as an exact copy prior to any destruction of the original data. (p.19, para 67)
- GLP-relevant data may be transported automatically, uni-directionally or bi-directionally, from one system to another system (e.g. from a remote data capturing system to a central data base, from spreadsheets to a LIMS, from a chromatography data management system to a LIMS, or from a spreadsheet to a statistics software application). All communication links are potential sources of error and may result in the loss or corruption of data. (p.19, para 70)

なにをどのように実施するか？

- Computerised systems should be periodically reviewed to confirm that they remain in a validated state, are compliant with GLP and continue to meet stated performance criteria (e.g. reliability, responsiveness, capacity etc.). The review should include, where appropriate, the current range of functionality, deviation records, incidents, upgrade history, performance, reliability and security that may have affected the validation status of the system. (p.22, para 89)
- If a procedure includes an electronic data approval process, the data approval functionality should be included as part of the system validation. (p.25, para 108)
- If data media, data formats, hardware or software of archiving systems (not the data collection systems) change during the archiving period, the test facility management should ensure that there is no negative influence on the accessibility, readability and integrity of the archived data. (p.26, para 114)

なにをどのように実施するか？

<理解して欲しいポイント>

1. ごく単純なシステム(装置)は、バリデーションプロセスの一部のみ実施することにより(適格性評価等)
2. システム導入時(必要に応じて、ライフサイクルのいずれかにおいても)は、リスクアセスメントを実施した上で、その結果と明確な根拠(文書化)に基づいて、バリデーションの方策を決める
3. 以下の点はリスクが高いため注意が必要
 - 機器やシステム間でデータが移動するとき
(アーカイブサーバへの移管を含む)
 - データの形式変換

なにをどのように実施するか？

<理解して欲しいポイント>

4. 検証作業には、各作業を実施したエビデンス（例えば、実施画面のハードコピー等）も必要であり、それを保存する必要がある。検証作業をシステム開発業者（ベンダー）が実施した場合も同様である

5. システム運用後は、バリデーションされた状態が維持されていることを定期的に確認する必要がある（少なくとも定期的なレビュー）

なにをどのように実施するか？

<理解して欲しいポイント>

6. 電子的にデータ承認を行う場合、当該機能もバリデーションの対象とする
7. アーカイブシステムの各種変更(サーバの交換、ソフトウェアのバージョンアップ、電子メディアの交換等)時は、生データにネガティブな影響がないか確認する必要がある

指名・役割

- Test facility management should designate personnel with specific responsibility for the development, validation, operation and maintenance of computerised systems. (p.12, para 25)
- Test facility management can delegate responsibilities fully or partly at an individual system level or collectively to adequately trained personnel. (p.12, para 26)
- Procedures should describe how tests are conducted and clearly define roles and responsibilities and documentation requirements. (p.18, para 63)

指名・役割

- Administrator rights should not be given to persons with a potential interest in the data (e.g. the laboratory role 'analyst' is not compatible with the system role 'administrator' in a chromatography data management system). (p.24, para 98)
- The archivist, who holds sole responsibility, may delegate tasks during the management of electronic data to qualified personnel or automated processes (e.g. access control). (p.26, para 113)

指名・役割

<理解して欲しいポイント>

1. 検証の際の役割及び責任を明確化する
2. 運営管理者は、システムのGLP適合に対する責任全体、又は一部をシステム管理責任者(system owner)に委任できる
3. システムの管理権限は、当該システム使用者に付与すべきではない
4. 資料保存施設管理責任者は、電子生データの保存・管理について、一部の業務を適切な者に委任することが出来る(ただし、あくまでも資料保存施設管理責任者が保存資料に関する責任者)

ユーザー要求仕様書 (URS)

- User requirement specifications should be written for any application that is based on a COTS product. (p.14, para 42)
- Documentation supplied with a Commercial Off-The-Shelf (COTS) product should be verified by test facility management to ensure it is able to fulfill user requirement specifications. (p.14, para 42)
- User requirement specifications are of paramount importance for all validation activities and should be generated for all GLP-relevant computerised systems regardless of the system's complexity. (p.17, para 56)
- User requirement specifications should cover all GLP-relevant functions of a system and should be used in the risk assessment to identify critical functions and appropriate testing activities. (p.17, para 57)
- Testing (e.g. installation testing, user acceptance testing) should be carried out to ensure that a system meets predefined requirements. It is test facility management's responsibility to understand the need for testing and to ensure the completeness of the tests and test documentation. (p.18, para 63)

ユーザー要求仕様書 (URS)

URS: User Requirement Specification

<理解して欲しいポイント>

1. あらゆるシステムの導入時(あるいは変更時)にURSの作成が必要であり、検証は当該URSに基づいて行う
2. URSには、各システムで期待される又は必要な(GLP下で使用する)機能を全て列記する
(例えば、「測定結果を小数点以下何桁まで表示できる」など)

保存・生データ

- Stored data should be verified for restorability, accessibility, readability and accuracy. (p.20, para 74)
- When a system or software is updated, it must be possible to read data stored by the previous version or other methods must be available to read the old data. (p.20, para 75)
- Software should be retained in the archive if necessary to read or reconstruct data. (p.20, para 75)
- If data are printed to represent raw data, all electronic data including derived data as well as metadata and (information about data changes if such changes are necessary to maintain the correct content and meaning of the data) should be printed. (p.21, para 79)

保存・生データ

- e.g. if the complete set of information of an analytical system is printed and maintained electronically in parallel it should be define which set of information is the regulated one (p.25, para 107)
- Any GLP-relevant data may be archived electronically. The GLP Principles for archiving must be applied consistently to electronic and non-electronic data. It is therefore important that electronic data is stored with the same levels of access control, indexing and expedient “retrieval” as non-electronic data. (p.26, para 110)
- The archivist should be able to control the assignment of "view only" access to archived electronic data in order to verify that the requirements for archived data are met. (p.26, para 111)

保存・生データ

- Where problems with long-term access to data are envisaged or when computerised systems have to be retired, procedures for ensuring continued readability of the data should be established. (p.26, para 114)
- As content and meaning of any electronic data should be preserved during the archiving period, the complete information package should be identified and archived (e.g. raw data, meta-data necessary to understand correctly the meaning of a record or to reconstruct its source, electronic signatures, audit trails, etc.). (p.26, para 114)
- Any data held in support of relevant computerised systems, such as source code, development, validation, operation, maintenance and monitoring records, should be held for at least as long as study records associated with these systems. (p.27, para 117)

保存・生データ

<理解して欲しいポイント>

1. システムライフサイクルを通じて、電子生データの見読性と正確性を維持する必要があるが、その為の方策(特に見読性を維持するため)として、ソフトウェアそのものを保存することも必要に応じて考慮する
2. 生データとともに、メタデータの保存も必要
3. 様々な理由によって、電子生データを紙に印刷する必要がある場合には、当該生データに付随するメタデータの印刷も必要となる
4. 記録紙と電子の両方でデータが同時に作成される場合、どちらが生データなのかをあらかじめ明確にする

保存・生データ

<理解して欲しいポイント>

5. サーバ等に保存された電子データも、紙資料や標本と同様に、GLPアーカイブの要件(入室制限、検索・紐付け、貸し出し・返却時の完全性確保等)を満たす必要がある
6. 保存された電子データの閲覧用アクセス権の管理は、資料保存施設管理責任者によって行われる必要がある
7. システムのライフサイクルで発生した書類は、少なくとも、当該システムで収集・作成したデータや記録を保存する必要がなくなるまで保存する

保存・生データ

<メタデータとは>

例えば、ラットの体重を電子天秤で測定したとする。

【生データ】

体重： 221g

【メタデータ】

測定者： 医薬 品太郎

測定日： 1月21日

時刻： 15:23

機器ID： K123456

その他： 修正記録、試験責任者の承認日時、監査証跡.....等

監査証跡

<監査証跡とは>

システム上の活動・処理の内容(実施したこと等)を、後で追跡できるよう時系列に沿って保存された記録のこと。
各種システムのログ。

例えば、生データ入力、確定、修正といった記録だけでなく、システムにログイン・ログアウトした事実等も記録したもの

監查証跡

- Audit trails need to be available and convertible to a human readable form. (p.21, para 80)
- Completeness and suitability of the audit trail functions and settings may be considered. GLP quality assurance personnel should be involved. A review of the audit trail functions should be based upon an understanding of the use of the system, the ability to modify the record and the controls preventing malicious alterations of the records. (p.22, para 82)

監査証跡

<理解して欲しいポイント>

1. 監査証跡には見読性も求められる
2. 運営管理者や信頼性保証部門は、必要に応じて(例えば、なにか信頼性を疑う事態が発生したとき等)、監査証跡を調査することを考慮する

不具合や変更への対応

- Changes may be required in response to incidents or to facility/study specific purposes. After modification or repair, the validation status of the system should be verified and documented. (p.22, para 87)
- Modifications implemented by routine automation (e.g. virus protection or operating system patches) should be part of formal change control or configuration management. The absence of change management for a computerised system should be justified and based on risk assessment. (p.22, para 88)

不具合や変更への対応

- During the daily operation of the system, records should be maintained of any problems or inconsistencies detected and any remedial action taken. (p.24, para 99)
- The root cause of an incident requiring remedial action should be identified and should form the basis of corrective and preventive actions. (p.24, para 99)
- Test facility management should have incident management interfaced or integrated with change management, configuration management, periodic review and training. Incident review should be part of a periodic system evaluation. (p.24, para 100)

不具合や変更への対応

<理解して欲しいポイント>

1. 不具合が発生した場合には、原因究明をした上で、対策を含めた記録を残しておく
2. 不具合があったためシステムを修正した場合、システム全体への影響を確認し、文書化しておく必要がある
3. システム運用後の定期的な維持・管理として、定期レビューを実施する場合には、一定期間に集積された上記の不具合記録のレビューも含める
4. コンピュータの基本的な機能のアップデート(例えば、ウィルス定義書やオペレーティングシステム等)も変更の一部だと捉え、対応方法を変更管理手順に定めておく必要がある

社内IT部門（GLP組織外）の関与

- The same provisions also apply for all personnel involved with computerised systems. (p.11, para 16)
- It is the overall responsibility of the local test facility management to ensure that computerised systems provided within a wider company are operated and maintained locally in accordance with the Principles of GLP. (p.12, para 26)
- When suppliers (e.g. third parties, vendors, internal IT departments, service providers including hosting service providers) are used to provide, install, configure, integrate, validate, maintain, modify decommission or retain a computerised system or for services such as data processing, data storage, archiving or cloud services, then written agreements (contracts) should exist between the test facility and the supplier. (p.13, para 34)

社内IT部門（GLP組織外）の関与

- These agreements should include clear statements outlining the responsibilities of the supplier as well as clear statements about data ownership. (p.13, para 34)
- A test facility may include the company's IT department as a part of its GLP facility. In such cases they must have a reporting line to test facility management. (p.14, para 40)

社内IT部門（GLP組織外）の関与

<理解して欲しいポイント>

1. 社内IT部門（GLP組織外）がGLP組織のシステムライフサイクルに関与する場合には、その者もGLP教育を受ける必要がある
2. 上記の場合には、社内IT部門（GLP組織外）の責任・範囲について明確にした文書を作成する必要がある
3. 対象となるシステムが会社内で広く使用されるシステムの一部である場合には、少なくともGLPで使用される部分は、GLP下で管理される必要がある

3. PMDAのシステム調査について

PMDAのシステム調査について

<調査のタイミング>

調査期間中では、以下のタイミングでシステムに関する調査を実施する。

- ・ ラボツアー時:

分析機器や温度記録システムに関する説明を受ける際、各種システムの適格性や保守・点検の方法について、説明を受ける。

- ・ スタディオオーディット時:

システムを使用し、電子的に生データを取得している試験であれば、GLP省令第16条第2項と第3項を満たしているか確認する。また、Study Audit対象試験の監査証跡を確認する場合もある。

- ・ コンピュータ調査時:

導入・運用バリデーション等の手法について、エビデンスをもとに説明を受ける。

PMDAのシステム調査について

<調査対象>

各種システム

- 試験データに関するもの (Spread Sheetを含む)
- いわゆる『共通資料』に関するもの

<一般的なコンピュータ調査の流れ>

- CSVに関するSOPの内容確認
- SOPもしくはCSV計画書に沿った資料が作成されていることを確認
- 手順に沿ってバリデーションが実施されていることを確認
- 検証した項目に紐づいたエビデンスの存在確認
- トラブルシューティングの適切性
(バリデーション中及び実運用後)
- ユーザーのシステム操作に関する教育・訓練記録の確認

4. まとめ

まとめ(その1)

- ・ GLP組織外の職員が、誰でも自由にアーカイブサーバのGLP生データを閲覧できる状況が散見されます。注意してください。
- ・ 定期的にシステムのレビュー、あるいはバリデーションを実施し、異常がないことを確認してください。システムも機器と同様、定期的な保守点検が必要です。
- ・ 検証作業は常にエビデンスを残してください。
- ・ GLP組織外との社内共通システムを使用する場合も、GLP下での管理が必要です。

まとめ(その2)

<将来的な問題>

- 今後Data integrityに関するガイダンスがOECDから発出される予定。
- 当該ガイダンスには、電子データの取り扱いに関する事項も含まれる見込みである。
- 当該ガイダンスが発出された際には、両ガイダンスをどのように運用するかについて、解説していきたい。

ご清聴ありがとうございました