

2016年度GMP事例研究会

# データインテグリティに関する最新動向と 弊社での取り組み

MSD株式会社  
品質統括部 佐々木 聡



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# 本日の発表内容

## 1. イントロダクション

- DIに関する規制当局の動向とその影響
- DIの原則 - ALCOA
- 規制当局の注目ポイント

## 2. MSD社内におけるDIプログラム

## 3. 社外パートナー様に向けたDIプログラム

DI : Data Integrity (データの完全性)

# 米国本社 (メルク社) 会社概要

会社名	Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.
事業概要	医療用医薬品、ワクチン、バイオ医薬品および アニマル・ヘルス製品の開発・製造・販売
本社所在地	米国ニュージャージー州ケニルワース
代表者	ケネス・C・フレイジャー会長兼最高経営責任者
従業員数	約68,000名（2015年12月末現在）



会長兼最高経営責任者 (CEO)  
ケネス・C・フレイジャー



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# MSD株式会社 会社概要

会社名	MSD株式会社
事業内容	医療用医薬品、医療機器の開発・輸入・製造・販売
代表者	代表取締役社長:ヤニー・ウェストハイゼン
資本金	263億49百万円（2016年4月現在）
事業所	本社：東京都千代田区九段北 大阪オフィス：大阪市中央区平野町 妻沼工場：埼玉県熊谷市 その他、全国主要都市に営業拠点を設置
従業員数	約3,800名（うちMR約2,200名、2016年4月現在）
主な疾患領域	循環器・糖尿病、呼吸器、骨代謝、中枢神経、 がん、ワクチン、感染症、麻酔



代表取締役社長  
ヤニー・ウェストハイゼン



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# データインテグリティに関する規制当局の動向

- 米国FDAやEU規制当局などは、**データの完全性（Data Integrity : DI）**に焦点を置いた監視を強化し、DI強化のためのガイダンスを続々と発出している。
  - **MHRA** GMP Data Integrity Definitions And Guidance For Industry (January 2015)
  - **WHO** Guidance On Good Data And Record Management Practices (May 2016)
  - **US FDA** Data Integrity And Compliance With cGMP - Guidance For Industry (April 2016, Draft Guidance)
  - **PIC/S** Good Practices for Data Management and Integrity in regulated GMP/GDP Environments (August 2016, Draft Guidance)
  - **EMA** Q&A Data Integrity (August 2016)
- 日本においても、医薬品製造販売業者に対して、医薬品の製造販売承認書と製造実態に関する自主点検を求めるなど、DIに対する監視を強化している。
  - 医薬品の製造販売承認書と製造実態の整合性に係る点検の実施について（平成28年1月19日薬生審査発0119第1号）



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# データインテグリティに関する規制当局の動向

- 各規制当局による査察時に DI に関する問題が発見され、Warning Letter、Non-Compliance Report、Import Alert の発出、製造許可の取り消しといった重い処分に繋がった事例が多数ある。
- 処分を受けた製造所だけでなく、サプライチェーンの下流にある製造所の生産活動にも影響し、**製品の安定供給において重大な懸念**となっている。
- DI に関する要求事項は新しいものではなく、**これまでも要求されてきた事項である。(ALCOA原則)**
- ある特定の国における問題ではない。
- DI の対象はラボに限られず、**すべてのGMP エリアに適用**される。
- DI に関する問題は常に「意図的な不正」とは限らず、**トレーニングや認識の不足**によって発生することもある。



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# DI に関する違反と製品供給への影響事例 (1)

## インドの製造所 A:

- 米国FDAから DI に関するWarning Letterが発出
  - 試験データの改ざん
  - 電子データが削除可能
  - 製造記録が完成していない状況で原薬を出荷
- 製造所Aに対してImport Alertが発出され、US向けの品目の出荷が禁止された。
- **製造所Aだけでなく、下流の製造所においても生産ができなくなり、市場への製品供給が継続できなくなった。**

# DIに関する違反と製品供給への影響事例 (2)

## 中国の製造所 B:

- EU当局からNon-compliance Reportが発出
  - GMP記録の改ざんや捏造
  - QCラボにおけるDI管理の不備（アクセス管理、データのトレーサビリティや保管、オーディットトレイル、データ削除の制限など）
  - 分析データの改ざん
- Marketing LicenseやCertificate of Suitabilityが取り消しとなった。
- **製造所Bだけでなく、下流の製造所においても生産ができなくなり、市場への製品供給が継続できなくなった。**



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# データ完全性に関する原則: ALCOA

原則	紙の記録	電子記録
<b><u>Attributable</u> : 帰属性</b> 記録が帰属でき、責任の所在が明確であること	作業者によるサイン	ログイン(ID/パスワード) 電子署名
<b><u>Legible</u> : 判読性</b> 判読可能で、各ステップの記録が理解できること	黒や青色の消えないインクを使用	オーディットトレイルによる 変更履歴の収集 作業者によるデータ削除の禁止
<b><u>Contemporaneous</u> : 同時性</b> 記録は観察、作業した時点で記録されていること	作業した都度、製造記録に記入	収集したデータの強制的な保存
<b><u>Original</u> : 原本性</b> オリジナルデータ、または元資料であること	GMP記録、ログブック	全てのGMPデータ、オーディットトレイルの記録
<b><u>Accurate</u> : 正確性</b> 記録が正確で真実に基づくものであり、信頼できること	GMP作業中に観察した 実際の条件（誰が、何を、いつ、どのように）	GMP作業中に観察した 実際の条件（誰が、何を、いつ、どのように）

# 規制当局の注目ポイント（一例）

- ラボのオートメーションシステムの構成
  - **アクセス権限**：  
アクセスの制限と適切なアクセス権限の管理。
  - **オーディットトレイル（監査証跡）**：  
オーディットトレイルが機能していること、レビューされていること。
  - **オリジナルデータの保持**：  
オリジナルの電子記録が適切に保持されていること。
  - **データのバックアップ**：  
災害時等に備えて電子記録のバックアップが適切に実施されていること。
- 紙媒体の記録の管理も主な確認ポイントの一つである。

# 本日の発表内容

## 1. イントロダクション

- DIに関する規制当局の動向とその影響
- DIの原則 - ALCOA
- 規制当局の注目ポイント

## 2. MSD社内におけるDIプログラム

## 3. 社外パートナー様に向けたDIプログラム

# MSD社内における DI プログラム

## 1. 行動規範

- MSD全従業員に対して、データや記録の完全性が最優先事項であることを継続的に確認。

## 2. Data Integrity Officerの設置

- メルク社グローバルとして、DI 関連活動のリードと監督。

## 3. DI 教育プログラム

- 生産本部に所属する全従業員に対して DI に関するトレーニングの実施。

## 4. DI に関する認知度の向上

- サイトやグローバルなど様々なレベルで DI Internal Newsletter を発行。



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# MSD社内における DI プログラム

## 5. 内部監査プログラム

- グローバル監査部門による各サイトに対するオーデイトの確認項目に DI を追加。
- サイト内のGMP自己点検、及びマネジメント層による現場ウォークスルーに DI のレビューを追加。

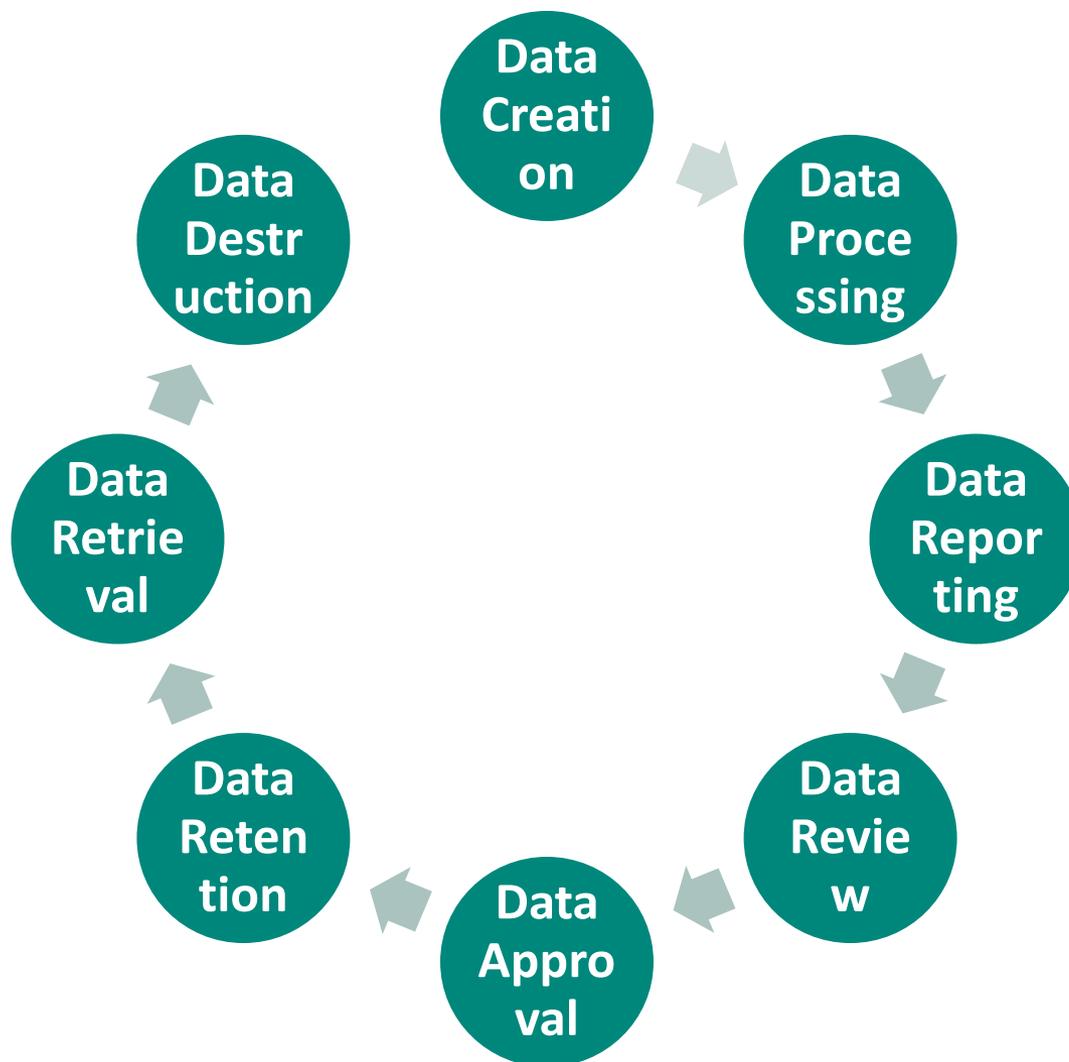
## 6. Data Integrity Assurance Plan

- サイト単位で作成。
- サイトの現状を文書化し、改善活動を管理。
- DI に関する要求事項を順守するための手順や方法などを記載。

# Data Integrity Assurance Plan

- Scope -

## GMP記録のライフサイクル全体



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# Data Integrity Assurance Plan

## - Risk Management Principle -



1. **Risk Identification** : ALCOA原則に対する潜在リスクの同定
2. **Risk Assessment** : 潜在リスクの評価
3. **Risk Evaluation** : 同定されたリスクの評価とリスクランキングの割り当て
4. **Risk Control** : 現状の管理方法とリスク低減のための対策を文書化
5. **Risk Reduction** : 同定した対策の実行
6. **Risk Review** : 対策完了後のリスクを再評価

# Data Integrity Assurance Plan

## - Contents -

- A) 紙媒体の記録に関するリスクアセスメント
  - ラボ/製造/エンジニアリング/QMSシステム
- B) 電子記録に関するリスクアセスメント
  - ラボ/製造/エンジニアリング/QMSシステム
- C) ガバナンスシステム
  - 自己点検プログラム
  - マネジメント層の関与
- D) 教育訓練・コミュニケーションプログラム
  - GMP年間教育訓練
  - Tierプロセスやタウンホールミーティング
  - パッシブコミュニケーション

# Data Integrity Assurance Plan

## - Risk Management Step -

- ① システムリストの作成
- ② リスクランキングの割り当て

	Severity Scale	(1) 使用用途	(2) 複雑さ
High	5	販売・臨床用製品	OS & Applicationが旧版
Medium	3	安定性 / 環境測定	Applicationが旧版
Low	1	原材料	OS使用なし

Probability Scale	(1) 製品群	(2) ロット数
5	トップ10	> 50
3	11- 30	10 ~ 50
1	上記以外	0 ~ 9

$$\text{Total Score} = [\text{Severity (1)} + \text{Severity (2)}] \times [\text{Probability (1)} + \text{Probability (2)}]$$

# Data Integrity Assurance Plan

## - Risk Management Step -

### ③ システムに対するハイレベルのアセスメントを実施

No	アセスメントのための質問事項（例）	Y/N
01	該当システムはベンダーにサポートされたOSを使用しているか？	
02	該当システムのソフトウェアは、ベンダーのサポートを受けられるか？	
03	該当システムはオーディットトレイル機能を有しているか、また重要なデータの変更・削除は制限されているか？	
04	オーディットトレイルの記録は容易に確認可能か？	

# Data Integrity Assurance Plan

## - Risk Management Step -

- ④ 各システムにおけるデータの管理や要求事項に対する遵守状況を保証するための詳細なアセスメントを実施

No	アセスメントのための質問事項（例）	Y/N
01	当該データの所有者（担当部署など）やその責任は手順書に規定されているか？	
02	当該データのライフサイクル（作成～廃棄まで）を通じた管理の方法が手順書に規定されているか？	
03	システムのユーザーや管理者の役割・権限は手順書に規定されているか？	

# 本日の発表内容

1. イントロダクション
  - DIに関する規制当局の動向とその影響
  - DIの原則 - ALCOA
  - 規制当局の注目ポイント
2. MSD社内におけるDIプログラム
3. **社外パートナー様に向けたDIプログラム**

# 社外パートナー様に向けた DI プログラム

## 1. DI に関する特別なトレーニング (MSD担当者向け)

- DI に関する過去の当局指摘事項とその根拠となる要求事項、どのようにして指摘事項が検知されたか。
- 社外パートナー様にて、どのように DI に関連する問題を検知するか。
- HPLC と Empower® に関する詳細なトレーニング。

## 2. 監査プログラム

- MSD による定期GMP監査の確認項目として、新たに DI に関する項目を追加。

## 3. DI アセスメント

- パートナー様と協力して、DI に関する要求事項を理解、要求事項とのギャップがある場合にはその対策。

## 4. ベストプラクティス、最新の規制当局の動向などの共有



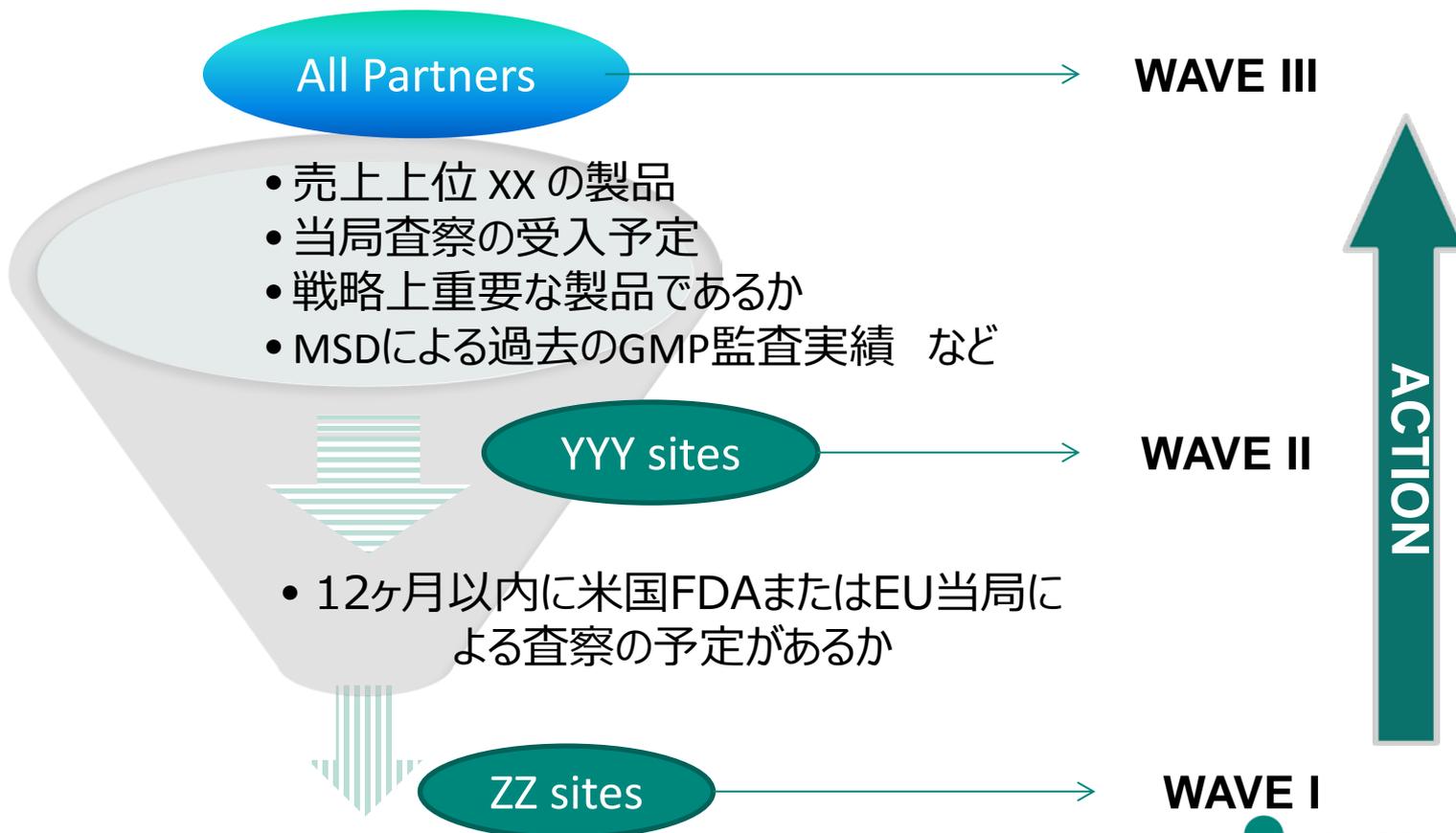
新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# DI アセスメント

## - Prioritization -

当社のビジネスに対するインパクトやリスクの大きさを考慮して、社外パートナー様における DI プログラム実施の優先度をつける。



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# DI アセスメント

## - Step -

1. パートナー様に「DI チェックリスト」を送付。
2. パートナー様にて「DIチェックリスト」を入力し、MSDへ返信。
3. MSDがパートナー様を訪問し、実地にてパートナー様と一緒に回答内容をレビュー。
4. 要求事項とのギャップがある場合には、パートナー様にて対応プランを策定。
5. パートナー様と協力して対策を進めるとともに進捗をフォロー。

# DI アセスメント

## - DI Check list -

No	評価項目(例)	結果	Risk Rank
XX	貴社における DI の確立と認識に経営陣がどのように関わっているか、簡単に説明してください。また、関連するポリシー等の情報をご提示ください。		
YY	自己点検／自主監査プログラムには、DI に関する要素が確認項目として手順化されていますか。手順化されている場合、自己点検/自主監査プログラムでカバーされている DI の確認事項をいくつかご提示ください。		
ZZ	HPLC/GCサンプルセットシーケンス、UVローデータ/FTIRスペクトルの解析日時をチェックしていますか？		

# 本日の発表のまとめ

- 各規制当局は、DIに関する監視を強化しており、日本においても査察時の重要な確認ポイントとなってきている。
  - PIC/S Draft Guidance の発出。
- MSDでは、DIに関する取り組みを最重要事項の1つと考えている。MSD社内だけでなく、社外パートナー様にも協力いただき、サプライチェーン全体におけるDIの保証を推進している。
  - MSD社内におけるDIプログラムの推進。
  - 社外パートナー様に向けたDIプログラムの実施。



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891

# ご清聴ありがとうございました。

新薬で、未来をひらく。



新薬で、未来をひらく。

125  
YEARS  
SINCE 1891