

2017年度GMP事例研究会

BMS愛知工場における Data Integrityの取り組み事例

BMS K.K. 愛知工場

クオリティオペレーション 品質保証 杉浦 昇

BMS愛知工場におけるData Integrityの取り組み事例

本日の発表内容

- ◆ Data Integrity: WHY NOW?
- ◆ BMS Data Integrity: 対応の概要
- ◆ BMS Data Integrity: Assessment

ブリistol・マイヤーズ スクイブ(株) 会社概要

会社名
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社

事業内容
医薬品の輸入、製造、販売

代表取締役社長
ダビデ・ピラス

設立
1960年6月

資本金
113億4,000万円(2016年)

従業員数
約1,650人(2017年4月)

事業所
本社:東京都新宿区西新宿

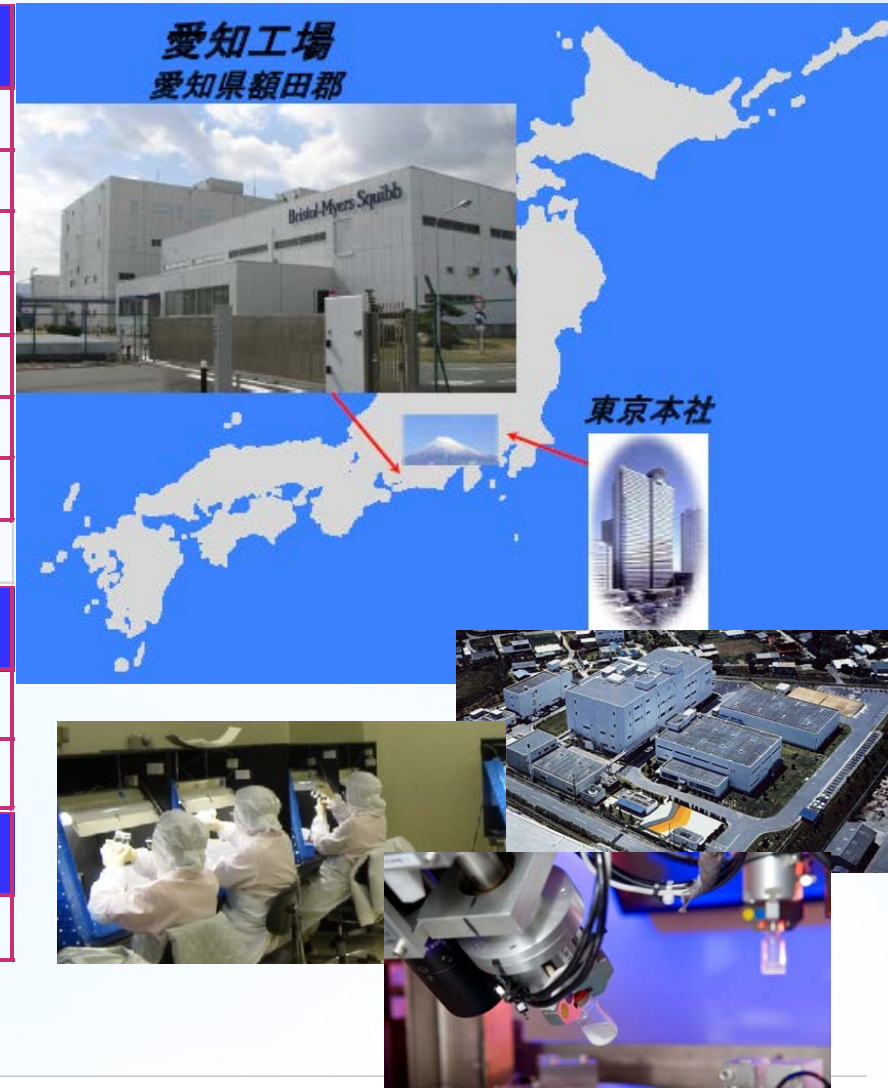
愛知工場:愛知県額田郡

ミッション
深刻な病気を抱える患者さんを助けるための
革新的な医薬品を開発し、提供する。



ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株) 愛知工場概要

腫瘍用薬	抗ウィルス剤
スプリセル	バラクルード
ハイドレア	ダクルインザ
ベプシド	ジメンシー
タキソール	レイアタツツ
パラプラチン	ヴァイデックス
ブリプラチン	ゼリット
エムプリシティ	スンベプラ
ヤーボイ	
抗生物質製剤	心血管
ファンギゾン	ソタコール
マキシピーム	エリキュース
副腎ホルモン剤	免疫
ケナコルト-A	オレンシア
外皮用薬	
ケナログ	



Data Integrity: WHY NOW?

電子システム



外部リソース



データの信頼性



プレッシャー



技術の進歩



Data Integrity: WHY NOW?

Data Integrityに関連するガイダンス

- MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015
- FDA: Data Integrity and Compliance With cGMP- Guidance for Industry (Draft April 2016)
- MHRA GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (Draft version for consultation July 2016)
- WHO Annex 5-Guidance on good data and record management practices (draft July 2016)
- EMA Data Integrity Guidance (Aug 2016)
- PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments (draft Aug 2016)

Data Integrity: WHY NOW?

Data Integrityは新たな要求事項？

✓ALCOA+とBMS愛知工場における既存ルール

要件	BMS愛知工場ルール(一部例)
Attributable 帰属性	<ul style="list-style-type: none">• 日付と作成者(あるいは作成元)がトレースできるようにすること。• アクションのトレーサビリティがとれるように記録すること。• GMP記録に使用する署名及び印鑑は、登録したものを使用する。
Legible 判読性	<ul style="list-style-type: none">• 記録は読みやすく正確に記録する。• 記録は正確に、また容易に正しく理解できるように記録する。
Contemporaneous 同時記録性	<ul style="list-style-type: none">• 記録はタイムリーに記録すること。
Original 原本性	<ul style="list-style-type: none">• 正式に承認された記録書以外に実施結果を記入することを禁止する。記録の一部としてポストイット、メモ用紙を使用しない。データの記録や計算に私的なノートを使用しない。
Accurate 正確性	<ul style="list-style-type: none">• 文書及び記録に関する不正行為(虚偽・改竄)を厳に容認しない。

Data Integrity: WHY NOW?

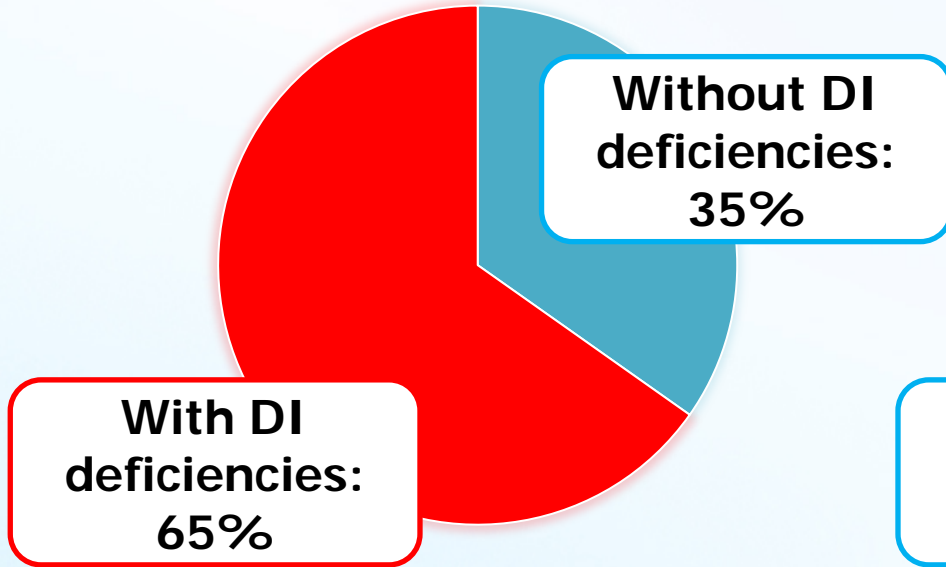
Data Integrityは新たな要求事項？

✓ALCOA+とBMS愛知工場における既存ルール

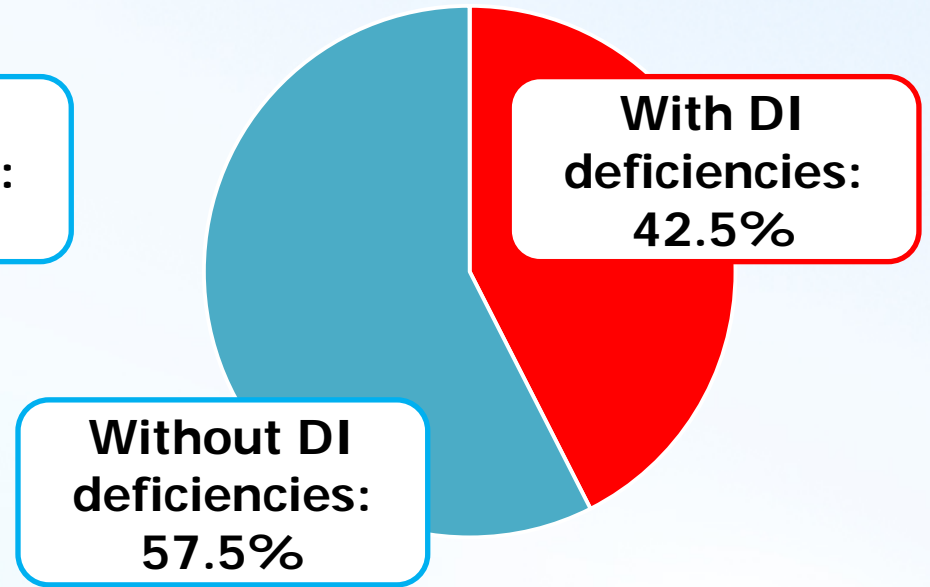
要件	BMS愛知工場ルール(一部例)
Complete 完璧性	<ul style="list-style-type: none">電子記録がコンピュータ化システムからその他のシステムに統合される時(すなわち、記録は最初のシステムで維持されない)、メタデータ(監査証跡と電子署名を含む)は、電子記録とともに移動あるいは、アーカイブされること。
Consistent 一貫性	<ul style="list-style-type: none">すべてのGMPの文書及び記録に適用する。記録は電子記録/電子署名も含む。
Enduring 永続性	<ul style="list-style-type: none">記録は恒久的なインク又は電子的に記録されること。文書のライフサイクルに基づいて、保管期間までは文書が完全な状態で維持されること。
Available 可用性	<ul style="list-style-type: none">バッチ記録、バッチの品質に関する状況をサポートする記録は、一定期間内であれば検索可能となるように、またバッチ履歴を完全にそろえることが可能となるように安全で確実な方法で保管する。

Data Integrity: WHY NOW?

FDA WARNING LETTERS 2015

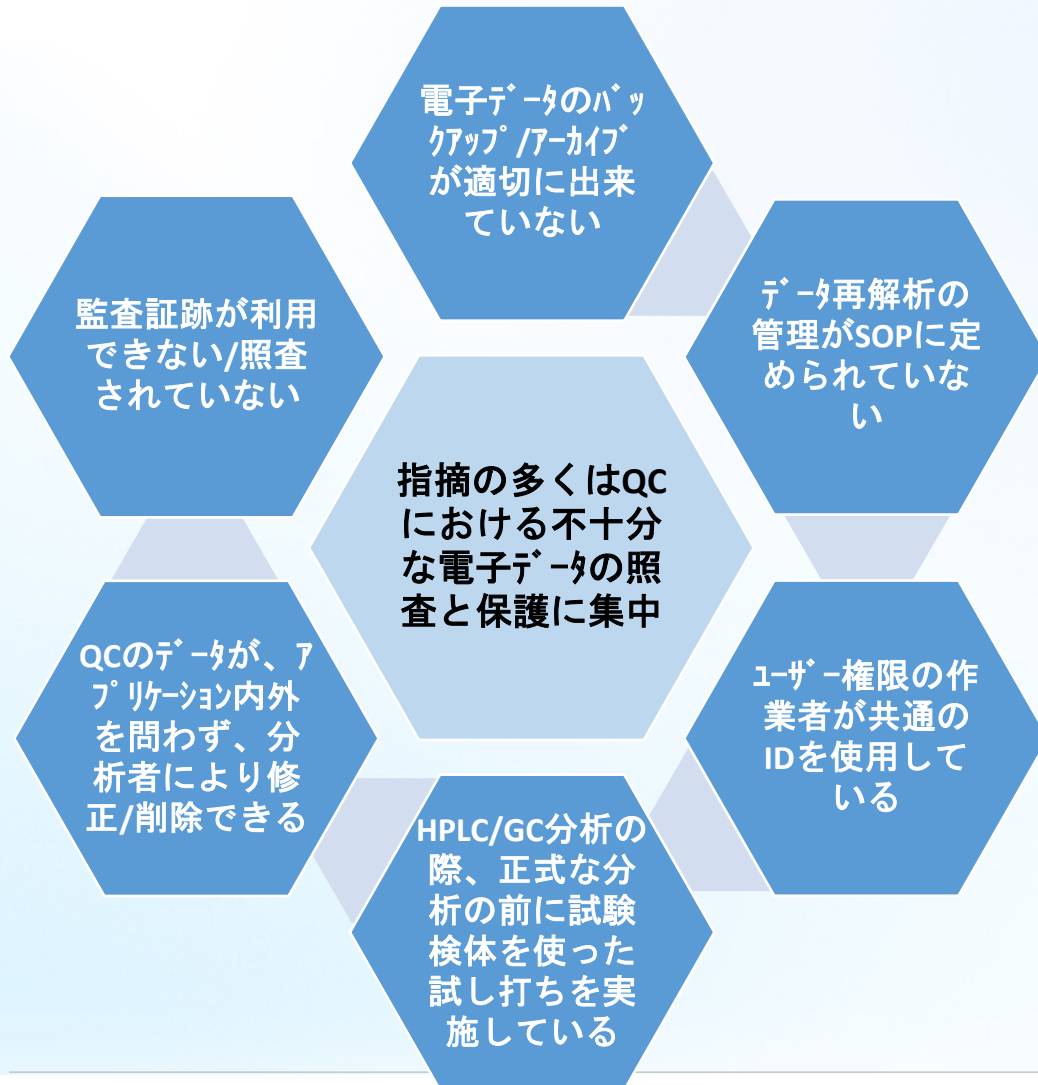


FDA WARNING LETTERS 2016



* Source: FDA presentation for Society of Quality Assurance Annual Meeting, 30-Mar-2017

Data Integrity: WHY NOW?



FDA 483 Observations

- クロマトグラムのヘッダー情報をカット&ペーストしてすべての試料の分析が一連の分析の中で実施されたように見せかけている
- 適合するまで解析条件を変更し、初期の解析条件を記録していない
- 十分なデータの追跡が出来ない
- 承認されていないデータへのアクセスや変更が出来る
- 監査証跡機能が機能していない
- IDとパスワードが共有されている
- 生データの紛失や不完全

BMS Data Integrity: 対応の概要

Global Team

- 2016/07 Lead siteでのProject Kick off
- 2016/09 Assessment ツールのdraft作成
- 2016/10 BMS全体でのProject Kick off
- 2016/11 Lead siteによるassessment実施
- 2016/12 Training Material作成
- 2017/01 Assessmentツールの最適化
- 2017/01 各siteの代表者に対するTraining
- 2017/02～ BMSのGlobal手順作成
- 2017/04～ BMS共通システムのassessment

BMS Data Integrity: 対応の概要

愛知工場Team

- 2017/01 愛知工場でのProject Kick off
- 2017/02 愛知工場メンバーへのTraining
- 2017/03 愛知工場代表システムで評価/目線合わせ
- 2017/04 愛知工場主要システムの評価
- 2017/08 愛知工場全システムの評価
- 2017/09 愛知工場全システムのAction Plan作成
- 2017/11 Data Integrityに関する要件を手順に反映

BMS Data Integrity: 対応の概要



Data Integrityに関するトレーニング



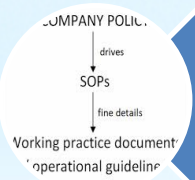
Data Integrityに関するGlobal基準の作成



Data Integrityに関する各サイトでのAssessment



Data Integrityに関する自己点検



Data Integrityに関するSOP、社内ガイダンス
(監査証跡、試し打ち など)

BMS Data Integrity: 対応の概要

チームメンバー

- QA
- IT
- 運用部門
- 開発部門

実施事項

- Assessment
- 是正計画
- 是正の実行

スクリーニング - 1 hour per system

システムアセスメント - 4 hours per system

データフロープロセスの評価 - 8 hours per process

実行方針

- リスクベース
- 類似システムのグルーピング
- グローバルチームとの協働

BMS Data Integrity: Assessment

Site Assessment

- 製造所におけるデータとシステムの管理方法の概要を評価

Screening

- ALCOA+の原則に照らして製造、QCシステムの適合度合いを簡便に評価

System Assessment

- 電子データの管理に関してDIの要件に対する詳細評価

Data Process Mapping

- GMPプロセスにおけるデータの生成～廃棄までの管理状況を評価

BMS Data Integrity: Assessment

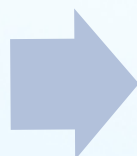
- Site Assessment

- 製造所におけるデータとシステムの管理方法の概要を評価
- データとシステムに関して、以下に関連する13項目の評価事項を設定して『TRUE/PARTIAL/FALSE』で評価
 - コンピュータ化システムの管理
 - データのライフサイクルに亘る管理
 - 自己点検や査察状況
 - 供給業者管理
 - CSV

BMS Data Integrity: Assessment - Screening & System Assessment

アセスメント対象プロセスの選定 – 顧客(患者)への影響を考慮して対象プロセスを選定
中でも品質インパクトの大きいプロセスを優先プロセスとして評価を実施

GMP上の重要なデータは出荷審査の一部として確認される



製造記録にはGMP上の重要なデータが含まれている

出荷審査では製造記録中のデータが確認される

Priority 1 processes

製造、品質管理、出荷管理に関連するプロセスで、以下の項目に1つ以上該当する

- ❑ 製造記録に記録されるモニタリングデータなどを生成する又はそのデータを活用する
- ❑ 間違ったデータが患者の安全性をおびやかす
- ❑ 間違ったデータが製品の有効性や効果に影響を与える



BMS Data Integrity: Assessment - Screening & System Assessment

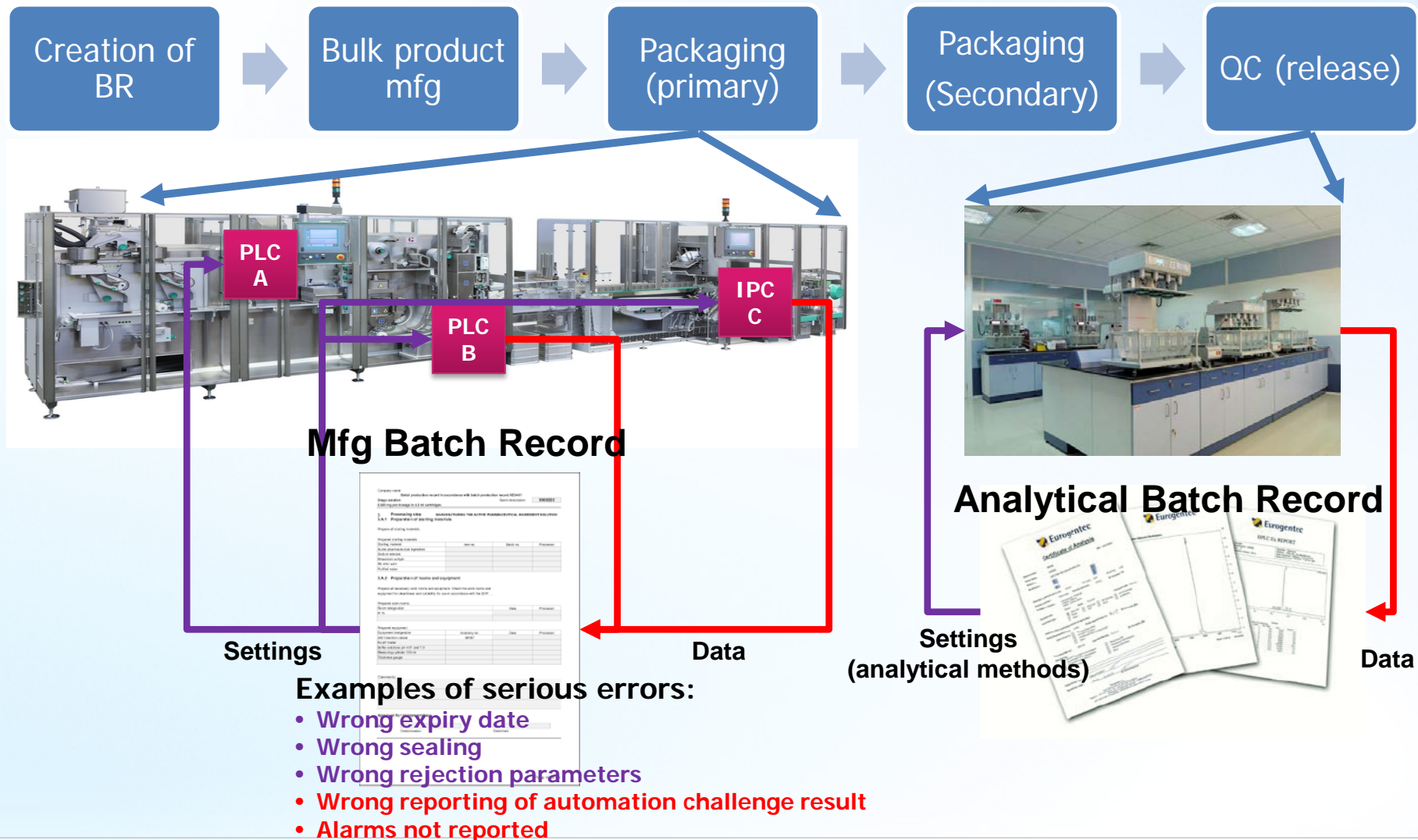
対象プロセスの選定 – 顧客(患者)への影響を考慮して対象プロセスを選定
品質インパクトの大きいプロセスを最優先プロセス(Priority 1)として評価を実施

1. 受入れ
2. バルク製造
3. 充填
4. 包装
5. 品質試験
6. 出荷判定

Priority 1

7. 輸送
8. 点検/校正/メンテナンス
9. 教育訓練
10. プロセスバリデーション
11. 試験法バリデーション
12. 安定性試験管理

BMS Data Integrity: Assessment - Screening & System Assessment

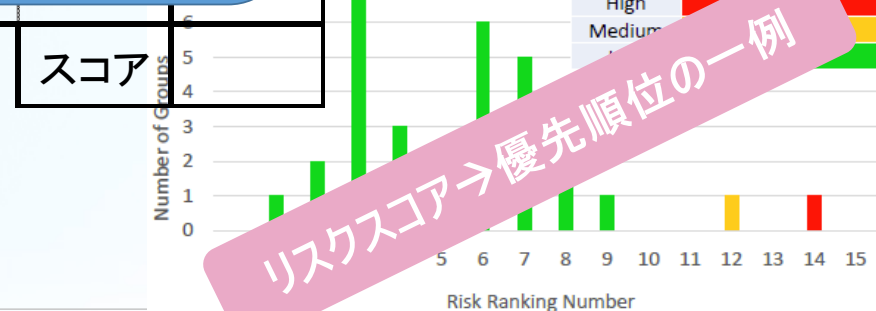


BMS Data Integrity: Assessment

- Screening

- データを扱う機器単位で評価
- ALCOA+の原則について、複数の側面からの評価
- Data Integrityに対するシステムの適合度合いを簡便に評価
- Data Integrityに対するリスクを数値化 → 優先順位

	システムや運用による データ管理方法に対する評価軸(6分類)	重み
ALCOA+の 分類による評価軸 (5分類)	<p>評価軸に相当する質問事項(要求事項)を設定し、 対応できていない項目について、重み付けを加味 してスコア化する。</p> <p>スコアの大小⇔DIに対するリスク</p>	



BMS Data Integrity: Assessment

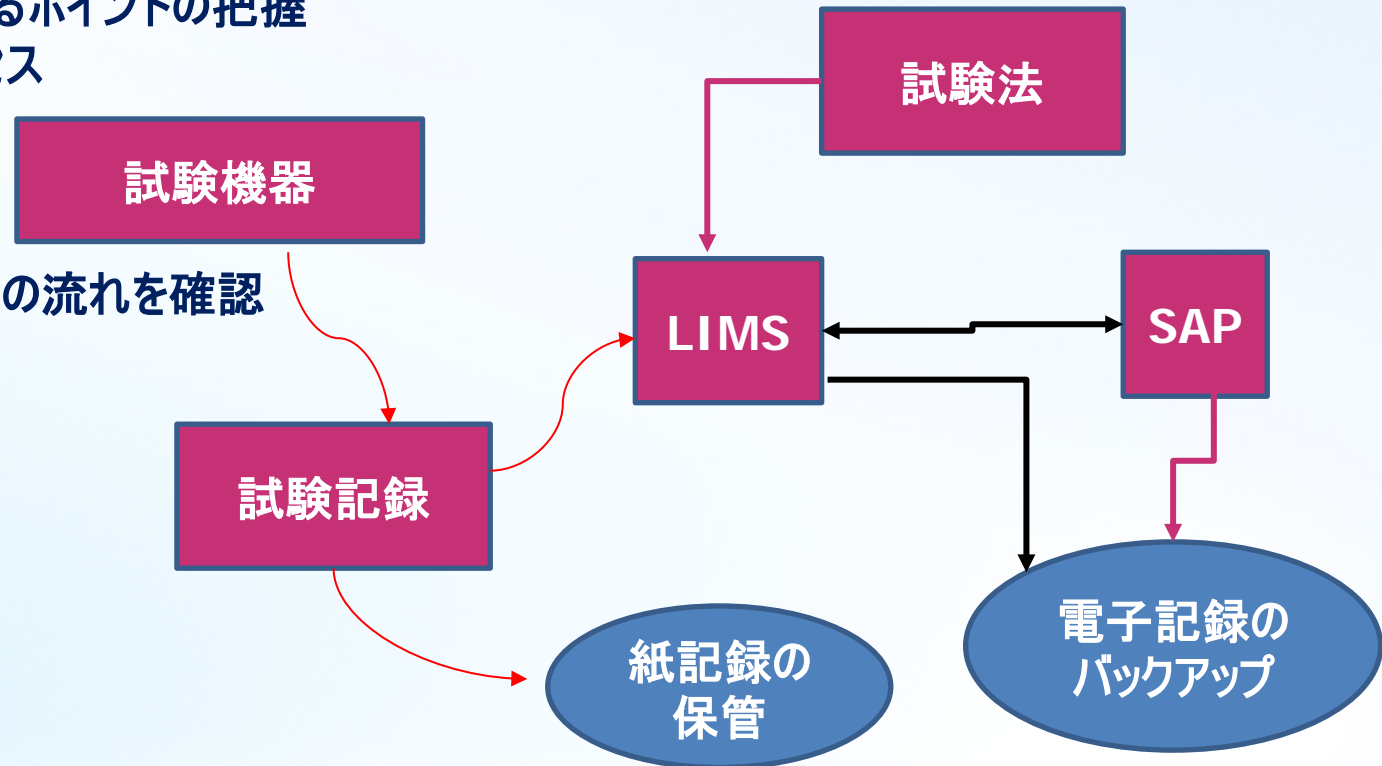
- System Assessment

- データを扱う機器単位で評価
- 各機器におけるデータ管理状況の詳細な評価
- データに関する管理状況を技術的側面及び運用面から評価
- 81項目の質問事項を準備(技術面:63、運用面:18)
 - オペレーティングシステム/ファイル
 - ユーザーアカウント及び権限
 - 監査証跡
 - バックアップ/リストア/アーカイブ
 - データ保存/移動
 - データ入力
 - ベンダー
 - QCデータ
 - システムパラメータ
 - バリデーション
- 具体的な改善策の策定に繋げる

BMS Data Integrity: Assessment

- Data Process Mapping

- データを扱うプロセス単位で評価
- データのライフサイクル(生成～廃棄)をフロー図に
- データの流れを理解
- 各データの流れの中でのデータの管理状況とリスクを確認
- 監査証跡を確認するポイントの把握
- 優先度の高いプロセス
 - 製造
 - QC
 - 出荷
- 製造記録からデータの流れを確認



BMS Data Integrity: Assessment - Data Process Mapping

各フローについて、以下の点に着目して管理状況を確認

- ✓ どのようにデータが生成されるか？
- ✓ 誰がデータを生成するか？
- ✓ そのデータは次にどこに移動するか？
- ✓ データの移動方法は？
- ✓ そのデータからどんなレポートが作成されるか？
- ✓ 誰がそのデータを修正できるのか？
- ✓ プロセスの中のどのポイントでどんなGMP上の判断がなされるか？
- ✓ どこで監査証跡を確認するのか、また、すべきか？
- ✓ プロセスが完了した後、そのデータはどこに保管されるか？
- ✓ そのデータはどれぐらいの期間、保管されるか？
- ✓ そのデータは誰・どんな機関にレビューされるか？

BMS Data Integrity: Next Step

監査証跡への対応

- ✓ 自動監査証跡収集機能のない機器/設備への対応
- ✓ 監査証跡の確認

教育訓練

- ✓ 作業員～監査エキスパート:対象者のレベルに合わせた教育プログラム

バリデーション/変更管理

- ✓ 導入時リスクアセスメントへの活用

自己点検と委託先管理

- ✓ Data Integrityに関する自己点検及び委託先監査における確認

BMS Data Integrity: まとめ

- Data Integrityは、新しい要求事項ではなく、従来の要求事項からデータの完全性に対するリスクを再認識し、適切なデータ管理体制を求めるものと考えられる。
- Data Integrityへ対応するため、現在の管理状況を様々なメンバー/様々な側面から深掘りしてリスクを認識することが大切。
- 対象システムを定義し、計画的な評価と改善/投資計画を進める。

ご清聴、ありがとうございました。

革新的な医薬品で、患者さんご家族の希望をつくる。