



# 武田薬品工業における データインテグリティの取組み

2020年度GMP事例研究会 (2020年9月11日)

山下大

信頼性保証統括部 品質保証部

武田薬品工業株式会社



Better Health, Brighter Future

1. 近年のデータインテグリティについて
2. タケダグローバルの取組み
3. 製造販売業者の取組み
  - 3-1. 社内製造所に対して
  - 3-2. 社外パートナーに対して

# 1. 近年のデータインテグリティについて

# データインテグリティ (DI)とは?



データインテグリティの定義：

PIC/S:

全てのデータが、そのライフサイクルを通して、  
完全で、首尾一貫していて、正確である事の程度



# データインテグリティ (DI)とは?



わかりやすく言い換えれば、

**GxPの適用を受ける**

紙と電子のデータ/記録を対象に、  
常に正しいことを立証できること

すなわち

**GxPの適用を受ける**

紙と電子のデータ/記録を対象に  
ライフサイクルを通じて  
**ALCOA+を満たすこと**

# DIが失われた際のインパクト：



- 製品品質 
- 輸入禁止措置 
- 製造承認審査中止 
- 顧客からの信用失墜 

# なぜ今「データインテグリティ」なのか



- ◆ Data integrityに対する規制や指針は以前から施行されているが、データの完全性の確立および維持に必要な規制が、業界を取り巻く環境の変化に対応できていない
  - ✓ グローバル化の加速（特にインド/中国）
  - ✓ ビジネスモデルの変化： CMO、CRO
  - ✓ 進化するコンピュータ化システム/ソフトウェア

その結果、

- **DIに対する指摘が急増**
- **ガイダンスを立て続けに発行**

	PE009 (Part I): 製剤GMP	PE009 (Part II): 原薬GMP	Annex 11	PPE011: GDP
Attributable 帰属性	[4.20, c & f], [4.21, c & i], [4.29, e]	[6.14], [6.18], [6.52]	[2], [12.4], [15]	[4.2.4], [4.2.5]
Legible 判読性	[4.1], [4.2], [4.7], [4.8], [4.9], [4.10]	[5.43] [6.11], [6.14], [6.15], [6.50]	[7.1], [9], [10], [17]	[4.2.3], [4.2.9]
Contemporaneous 同時記録性	[4.8]	[6.14]	[12.4], [14]	[4.1], [4.2.9]
Original 原本性	[4.9], [4.27], [Paragraph "Record"]	[6.14], [6.15], [6.16]	[8.2], [9]	[4.2.5]
Accurate 正確性	[4.1], [6.17]	[5.40], [5.45], [6.6]	[Paragraph "Principles"] [5], [6], [10], [11]	[4.2.3]

ただし、基本原則が変わった訳ではない  
DIは GMP要件の1部分

# 各規制当局の各ガイダンスの概要



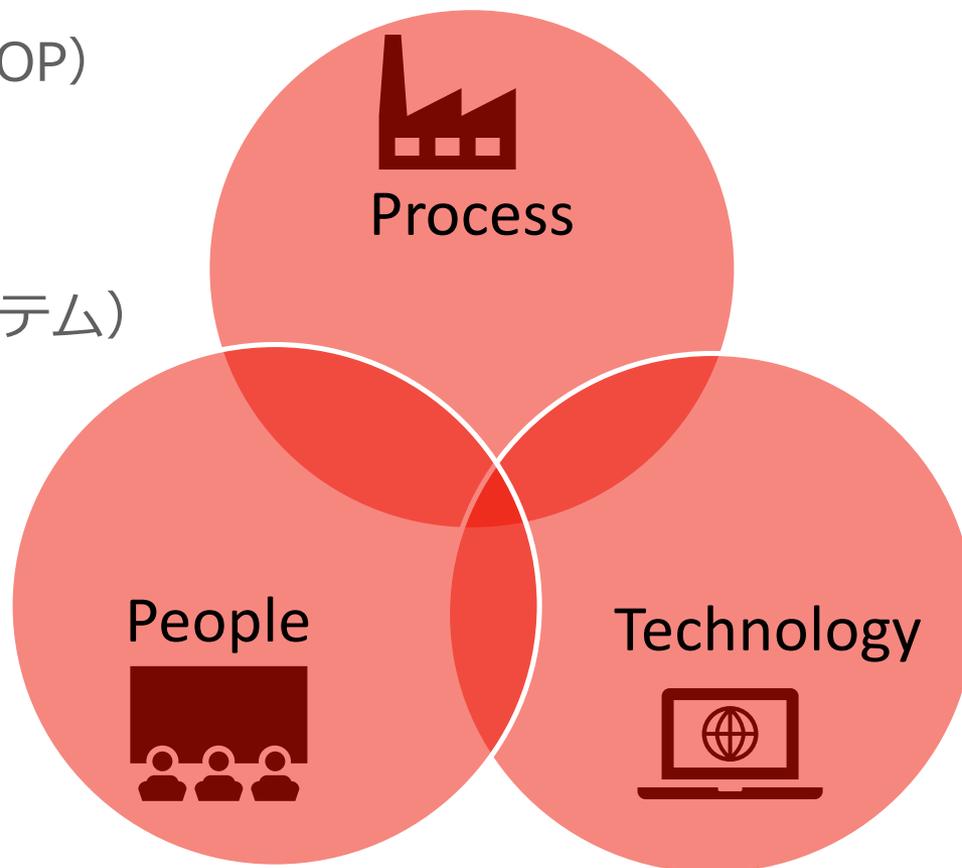
	PIC/S	FDA	MHRA (GMP)	MHRA (GxP)	EMA	WHO	CFDA (NMPA)
<b>対象</b>	GMP GDP	GMP	GMP	GMP GLP GCP GDP	GMP	GMP GLP GCP	GMP GLP
<b>状況</b>	2018.11 Draft ver.3	2018.12 発効	2015.03 発効	2018.03 発効	2016.08 発効	2016.05 発効	2016.10 Draft
<b>目的</b>	Auditor 向け	CFRの補 完	EU GMP の補完	EU規制の 補完	EU GMP の補完	規制の補 完	中国規制 の補完
<b>特徴</b>	ALCOA ベース	Q&A	—	—	Q&A	ALCOA ベース	ALCOA ベース

# データインテグリティを保証するためには

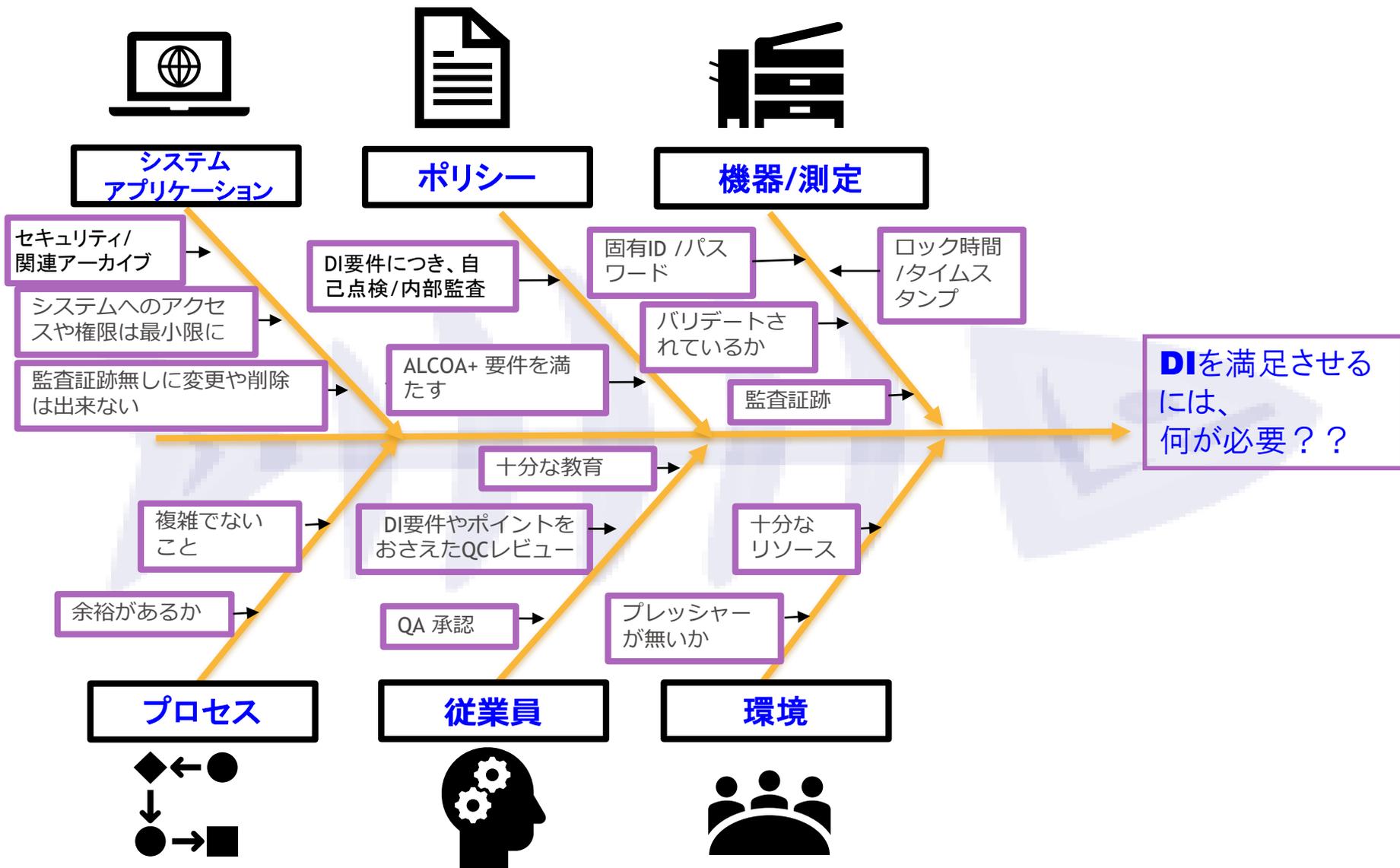


◆以下の点を考慮する。

- ✓ **Process** (プロセス/SOP)
- ✓ **People** (教育訓練)
- ✓ **Technology** (ITシステム)



# Cause & Effect (フィッシュボーン)



## 2. タケダグローバルの取組み

これまでのグローバル活動；

指摘の共有

CAPAの  
進捗報告

## コンセプト： 世界の全サイトにてDIが定着する状態へ

指摘の共有

**CAPA**の進捗  
報告

**One タケダ**  
**DIプログラム**

**DI QMS**  
の構築

**DI**  
チャンピオン

## タケダアプローチ

品質マネジメントシステムへの盛り込み

グローバルとローカルのSOPをブレンド

プロセスオーナーとシステムオーナーの評価と改善への参加

シニアマネジメントのQuality Councilへの参画

サプライヤーマネジメントとオーバーサイト

# DIプログラムのポイント



どのように統合すればリワークを回避できるか？



製品の安全性と有効性を確認することでどのようにすすめられるか？



どのように他の優先事項とバランスをとるか？



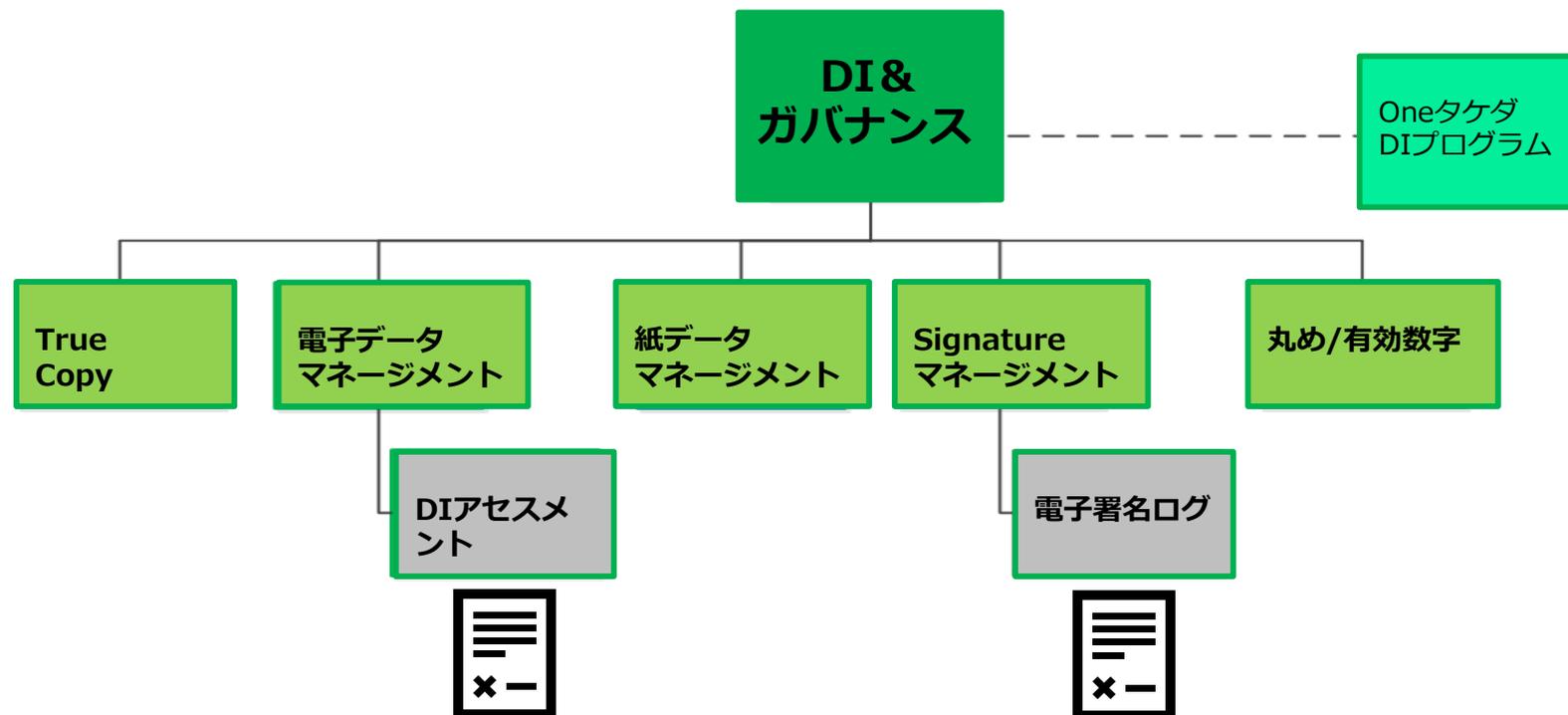
タケダのグローバルネットワークをどう最大限に活用するか？



どのようにキャパシティを上げるか？

# DI QMS の構築

## DI QMS の構築



**New!**

## Data Integrity Champions (DIチャンピオン)

- コミュニティオブプラクティス(COP)に積極的に貢献
  - 課題の理解と、解決案の策定
  - サイトからのヘルプ、リスク、問題を、COPに提出
  - ベストプラクティス/教訓を共有
- サイトチームにDIの専門知識を提供
  - クロスファンクショナルにネットワークを構築
  - 業界動向などトレーニングを提供
  - COPから得た情報を共有

### システムカテゴリー ※

カテゴリー3	<ul style="list-style-type: none"><li>• GxPデータが永続的に保存される</li><li>• GxPデータは、ユーザーが処理 (省略、削除または修正する) して結果を生成 (動的データ) したり、一時的に保存したりできる</li></ul>
カテゴリー2	<ul style="list-style-type: none"><li>• 記憶され調整可能なパラメータを入力する (例えばレシピ)</li><li>• 生成されたGxPデータは保存されず、紙に手動で転送されることがない</li><li>• 生成されたGxPデータは、印刷されるか、またはインターフェースを介して別のシステムに送信される</li></ul>
カテゴリー1	<ul style="list-style-type: none"><li>• 調整可能な入力データなし (設定不可能なパラメータ、セットポイントなど)</li><li>• 生成されたGxPデータは保存されない。</li><li>• 手動で 紙に転写するか、別のシステムに入力される</li></ul>

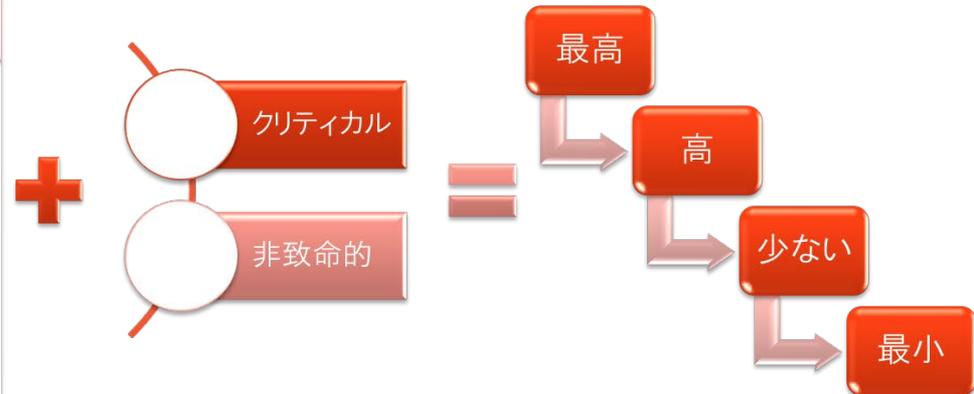
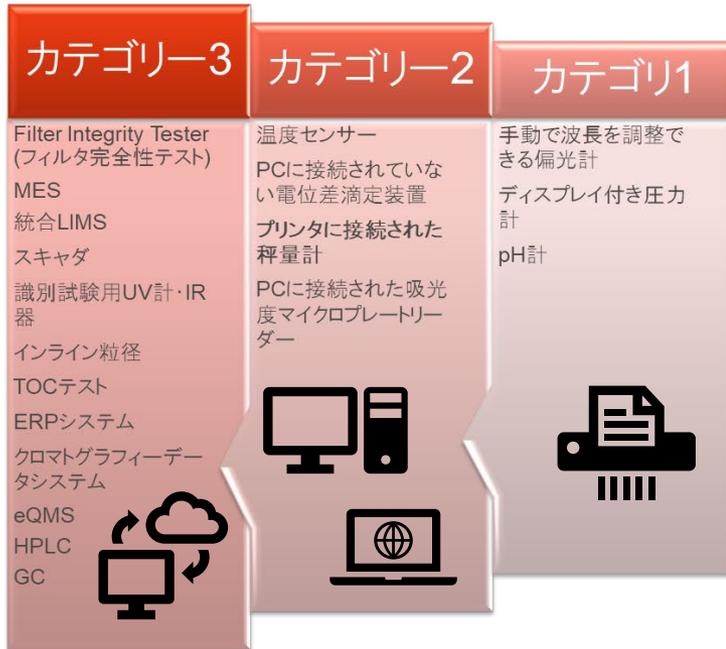
※ : GAMPカテゴリーではない

### データの重要性

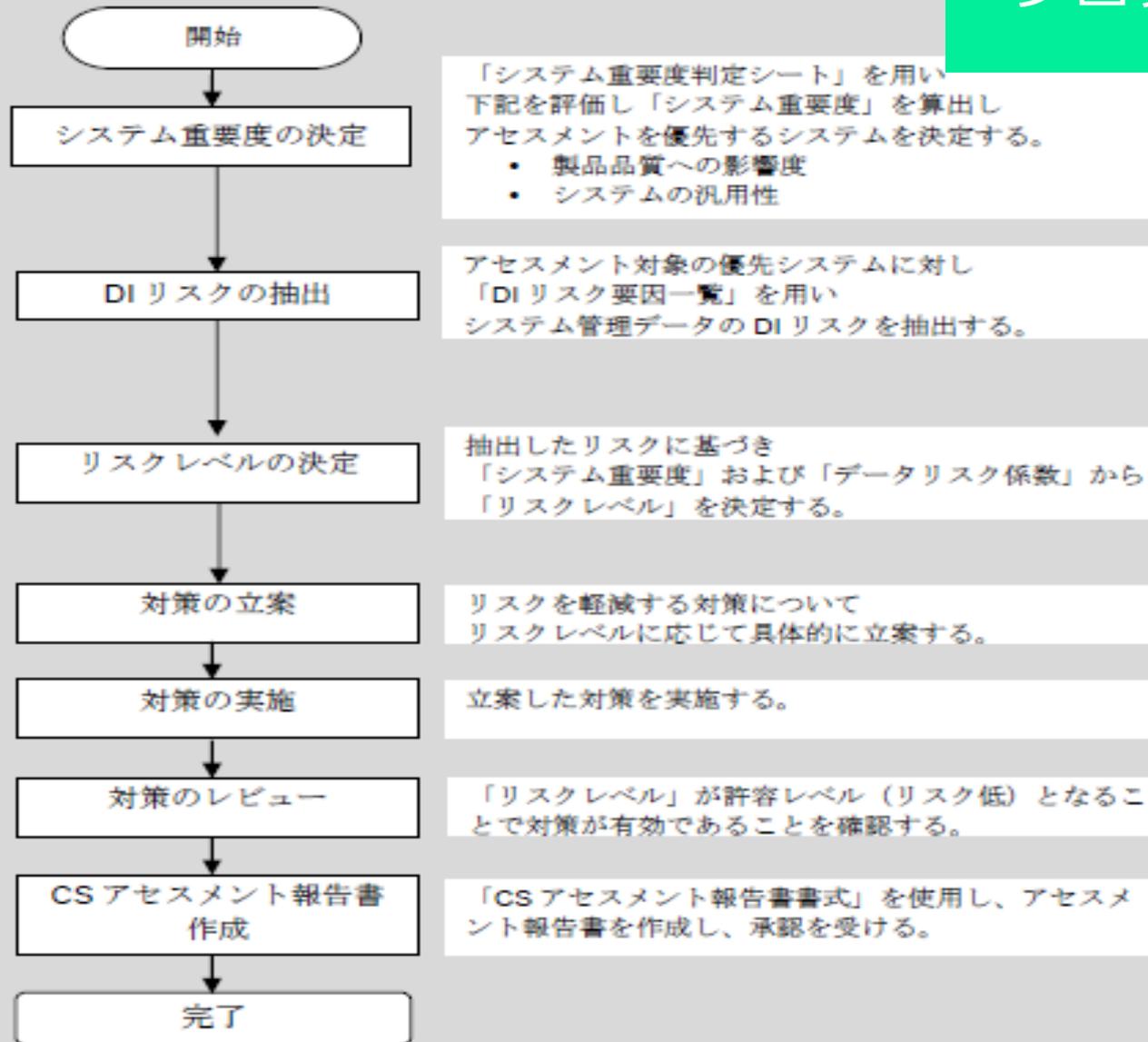
クリティカル	患者の安全性または製品の品質/有効性に対する、直接的な影響
クリティカルではない	患者の安全性および製品の品質/有効性に対する、間接的な影響; GxP要件への準拠の証拠
Non-GxP	患者の安全性、製品の品質、または品質マネジメントシステムで規定されているGxP遵守要件への影響なし

# DIアセスメント

One タケダDI  
プログラム

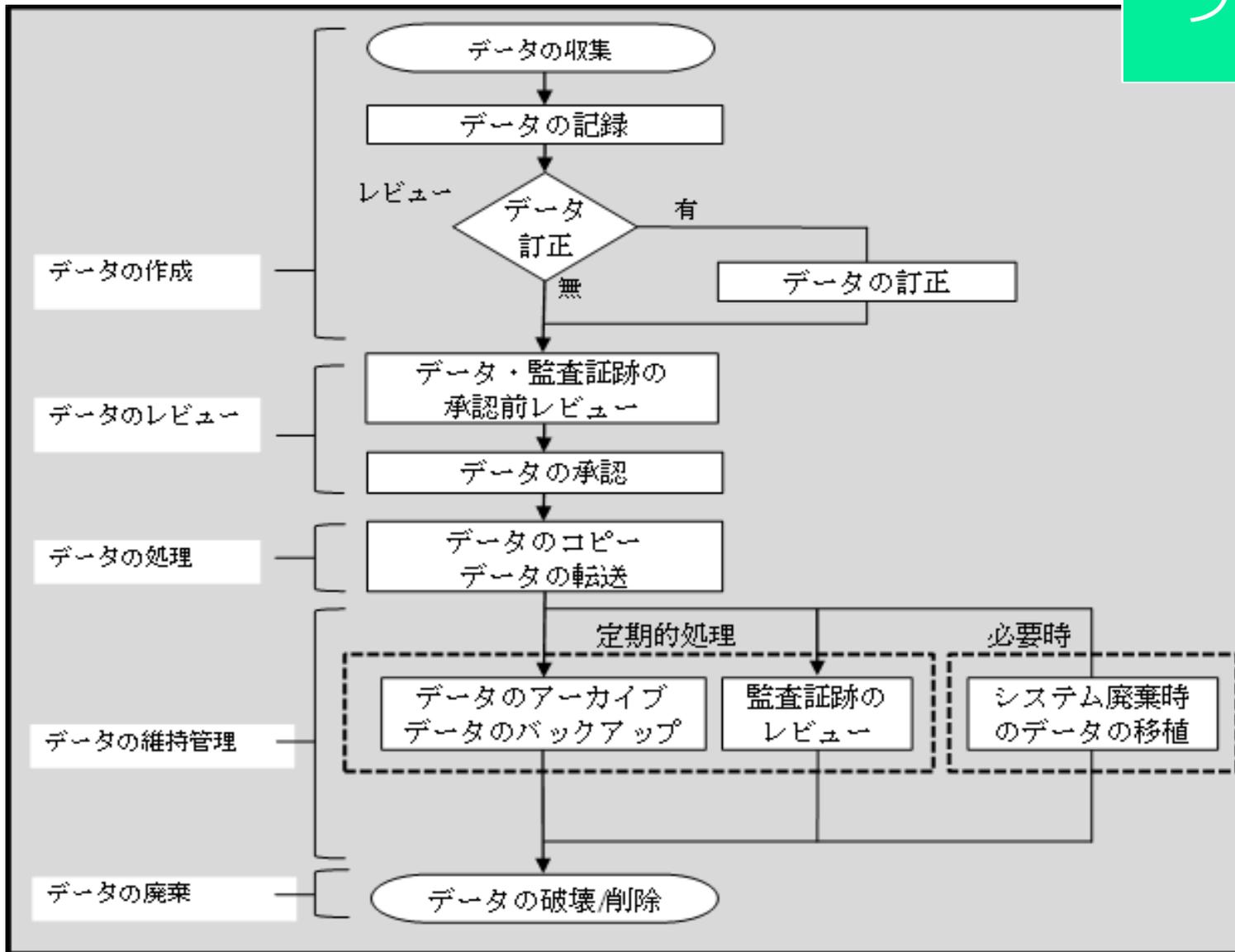


マトリックスの優先順位付け		カテゴリ		
		カテゴリ-1	カテゴリ-2	カテゴリ-3
データの重要性	クリティカル	少ない	高	最高
	クリティカルではない	最小	少ない	高



# データライフサイクル

One タケダDI  
プログラム



# データライフサイクルにおけるDI要件

One タケダDI  
プログラム

## ステージ データインテグリティ要件

作成	<ul style="list-style-type: none"><li>・コンピュータ化システムが適正にバリデーションされている</li><li>・記録が改ざんされないよう、適正な記録管理機能を有するコンピュータ化システムを使用すること</li><li>・データの誤入力がない</li><li>・データ自動収集システムは、正確なデータを収集する</li><li>・セキュリティが確保されたシステムにより、不正アクセスによるデータ改ざん、削除を防ぐ</li><li>・操作者が特定出来ない共有アカウントを使用しない</li><li>・記録の同時性が確保されている</li><li>・記録した日時が特定できる</li></ul>
レビュー	<ul style="list-style-type: none"><li>・適切なレビューアーにて実施する</li><li>・監査証跡のレビューを行う</li></ul>
処理	<ul style="list-style-type: none"><li>・オリジナルレコードの持つ情報が再構成できる</li><li>・コンピュータ化システム間のデータ転送処理は、正確な転送が行われるようにし、データの損失や誤転送がない</li><li>・記録の変更・削除の痕跡が残るような手段を講じる</li></ul>
維持管理	<ul style="list-style-type: none"><li>・アーカイブ、バックアップは、オリジナルレコードの持つ情報を再構築できるように、全てのデータおよびメタデータを捕捉するように設計されている</li><li>・ソフトウェアアプリケーションや装置の更新により、アーカイブ、バックアップされたデータへのアクセスや可読性が失われないようにする</li><li>・記録の改ざん、差し替えが行われないように、サーバールームやデータセンター等の適切なセキュリティ管理のあるアーカイブ環境に保存すること、また災害発生対策を備えている</li><li>・必要な記録が取り出せるように、アーカイブ記録に検索機能がある</li></ul>
廃棄	<ul style="list-style-type: none"><li>・保管必要期限以前に記録が廃棄されない</li><li>・記録のコピーを作成し運用している場合に、廃棄すべきでないオリジナルレコードが廃棄されない</li><li>・どの記録が廃棄されたかを明確化するため廃棄記録を作成する</li></ul>

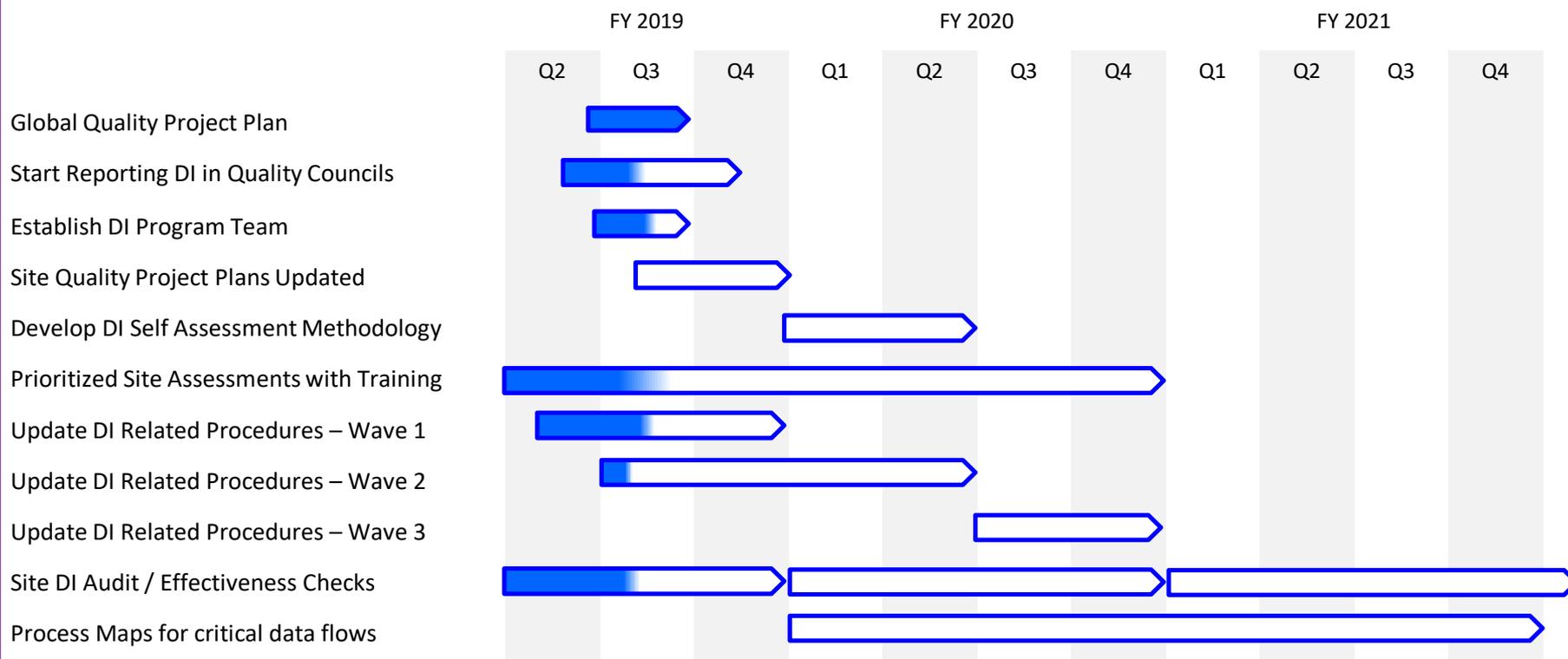
◆ALCOAや各ガイダンスの中で、最も優先度の高い具体的要件

**ID管理（固有/権限/セキュリティ）**

**監査証跡（オーディットトレイル）**

**バックアップとアーカイブ**

## 短期/中期的プログラム



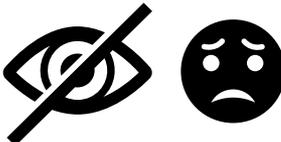
## 3.製造販売業者の取組み

## 3. 製造販売業者の取組み

3-1. 社内製造所に対して

3-2. 社外パートナーに対して

◆ 逸脱が多発（紙記録不備等） 

◆ 再発が多い（紙記録不備等） 

◆ 不備は不正を助長するため、早期対応が必要 

◆ （逸脱等の）個別案件対応では限界あり 

◆ 従来のDI活動（紋切型の教育）では不十分 

Step	Purpose	Action Item
1.現状把握	製造実態の理解	<ul style="list-style-type: none"><li>・現場ツアー</li><li>・アンケート調査</li></ul>
2.原因調査	潜在的課題の抽出	<ul style="list-style-type: none"><li>・作業者との勉強会 幹部社員を除いた本音トーク</li><li>・QA部長・製造部長へ中間報告 ⇒ 犯人捜しなし・活動継続のコミット</li></ul>
3.CAPA計画	本質的改善	<ul style="list-style-type: none"><li>・改善計画立案</li><li>・コミットメント（活動のためのリソース確保）</li></ul>
4.CAPA実行		<ul style="list-style-type: none"><li>・改善サポート</li></ul>
5.モニタリング		<ul style="list-style-type: none"><li>・再発モニタリング</li></ul>
6.完了確認		<ul style="list-style-type: none"><li>・有効性/効果確認</li></ul>

# 取組みにあたってのポイント



## Step.1 現状把握：製造実態の把握

### ●記録作業に関するアンケート調査

- ✓ ALCOA+の要素を網羅
  - 現場レベルのDI浸透の理解度の把握



- ✓ アンケート記載表現に注意
  - ありのままの情報を収集



# 記録作業に関するアンケート調査



1. 実作業あるいは後の確認/ダブルチェック/照査において、「誰が、何時、何をした、が判りにくい」、と思う記録はありますか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
2. 誤記修正において、「どのように修正理由を書いてよいか判らない」、又は「修正履歴はあるものの、何故修正したのか理由がよく判らない」ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
3. 実作業の流れと記録項目の順番が合っておらず、様式や用紙をまたいであちこちに記録しなければならない等、「作業性が悪いなあ」ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
4. 数値を記録する場面において、連続で計算したり、その途中で四捨五入や上下限を±に換算する等、「頭のなかで計算しなければならない」ような作業記録はないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
5. 実作業が忙しかったり手が離せなかったり、「あとでまとめて記録しよう」「この記録書って、いつ記録したらよいかよくわからないなあ」ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
6. 確認/ダブルチェック/照査において、誤記が無いこと以外に、「何をどのように確認したらいいのかわからない」ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
7. 確認/ダブルチェック/照査において、「ここいつも間違えているなあ」「いつも不備があってこまるなあ」ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
8. いらぬデータや間違っ操作/取得してしまった記録やチャート紙など、「どうしようか、取り扱いに困るなあ」ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。
9. たとえば逸脱や苦情の原因調査において、記録のレビュー依頼を受けた場合に、「必要な書類がどこにあるか判らない」、又は「誰かに聞かないと判らない」、ということはないですか？Yesの場合、簡単で結構ですので、教えてください。

# 取り組みにあたってのポイント



## Step.2 原因調査：潜在的課題の抽出

### ●現場作業者との対話

✓ 監査/点検ではなく、作業者とのコミュニケーションの場

➤ 信頼関係の構築



✓ 参加型、自由活発な意見交換、悩み相談

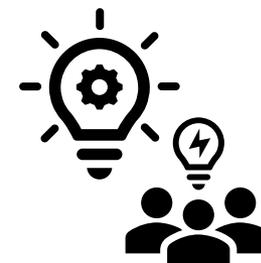
➤ 犯人探しではなく、真の課題探し



✓ 自ら理解する/気づく/スピークアップの場

➤ 潜在的/根本原因の抽出

➤ オペレーターの理解度/意識レベルの向上



## Step.3 CAPA計画 / Step.4 CAPA実行

- ・ある一部のグループ/担当者において（抜粋）



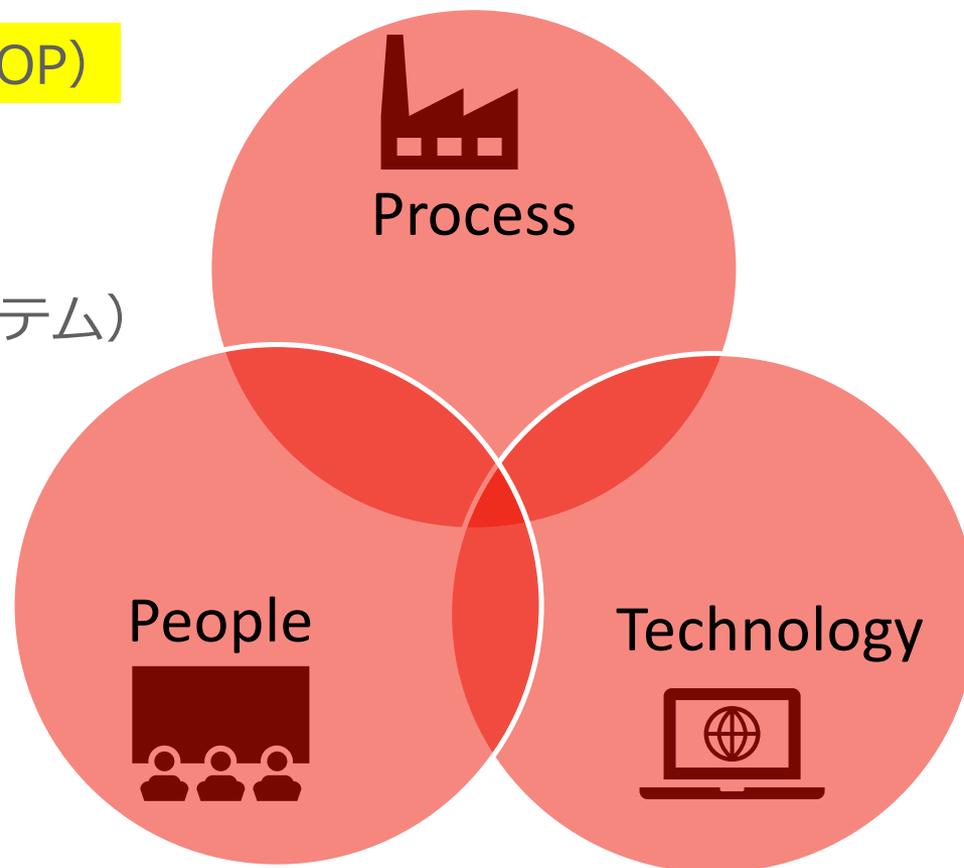
製造現場の現状	作業者の本音	抽出された課題
<ul style="list-style-type: none"><li>● 記録作業に不備</li><li>● 非公式のノートが用いられている</li><li>● 忙しかったり、トラブルで、書き忘れ、後でまとめて、書くこともある</li><li>● 記録に曖昧な点や課題に気づいている</li><li>● データや記録の対象が規定されていない</li><li>● データの取り扱いが規定されていない</li><li>● データのチェックポイントが明確ではない</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● こうするしかない(忙しいなかで決められた作業を完了するため)</li><li>● 問題に気付いても、時間がないから直せない</li><li>● 何が記録/データに該当するか迷う。</li><li>● 何をチェックするのか、人によりバラつきがある</li><li>● 保管場所が不明確な文書やデータがある</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➢ 決して“人だけ”が原因ではない</li><li>➢ そうさせる作業環境、BR/作業記録の見直しが必要</li><li>➢ データ/記録の取扱いの明確化が必要</li><li>➢ SOP規定など、QAによるリードが不可欠</li></ul>

# データインテグリティを保証するためには

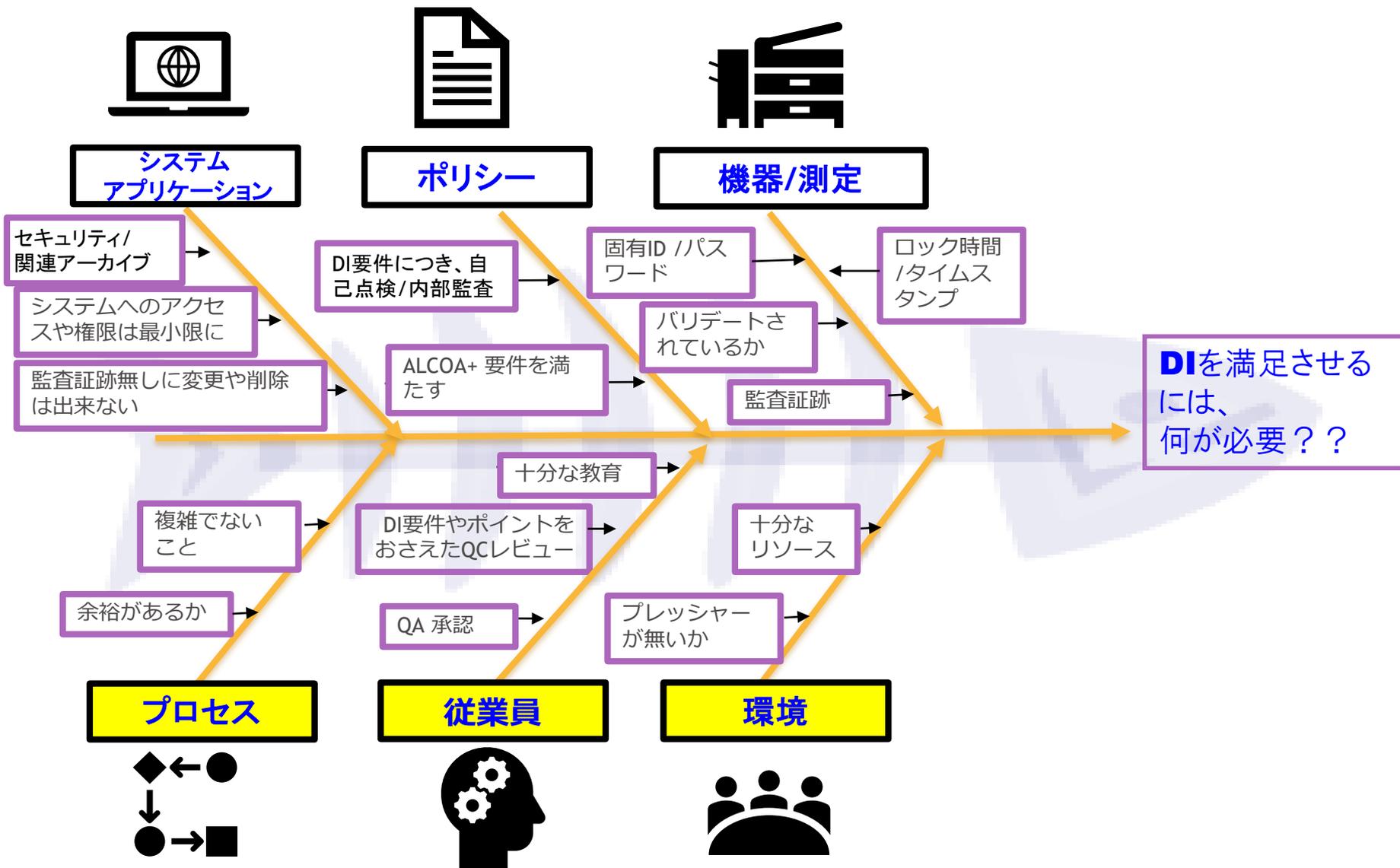


◆以下の点を考慮する。

- ✓ **Process** (プロセス/SOP)
- ✓ **People** (教育訓練)
- ✓ **Technology** (ITシステム)



# Cause & Effect (フィッシュボーン)



# 原因調査（潜在的課題の背景）



## ジャパン カルチャー

- 清書の文化
- スピークアップが弱い
- 右に倣え

## ナレッジ

- 現場を知らない人が指摘
- リスクベースでない対応

## リソース

- 工数や効率を追い求めてきた

品質カルチャーの醸成

ナレッジの蓄積

経営層の巻き込み

## 3. 製造販売業者の取組み

3-1. 社内製造所に対して

3-2. 社外パートナーに対して

製造販売業者として、  
CMOや製造所のラボにつき、  
Critical DI Issueがないかを  
早期にアセスメントする必要あり。

## Step:

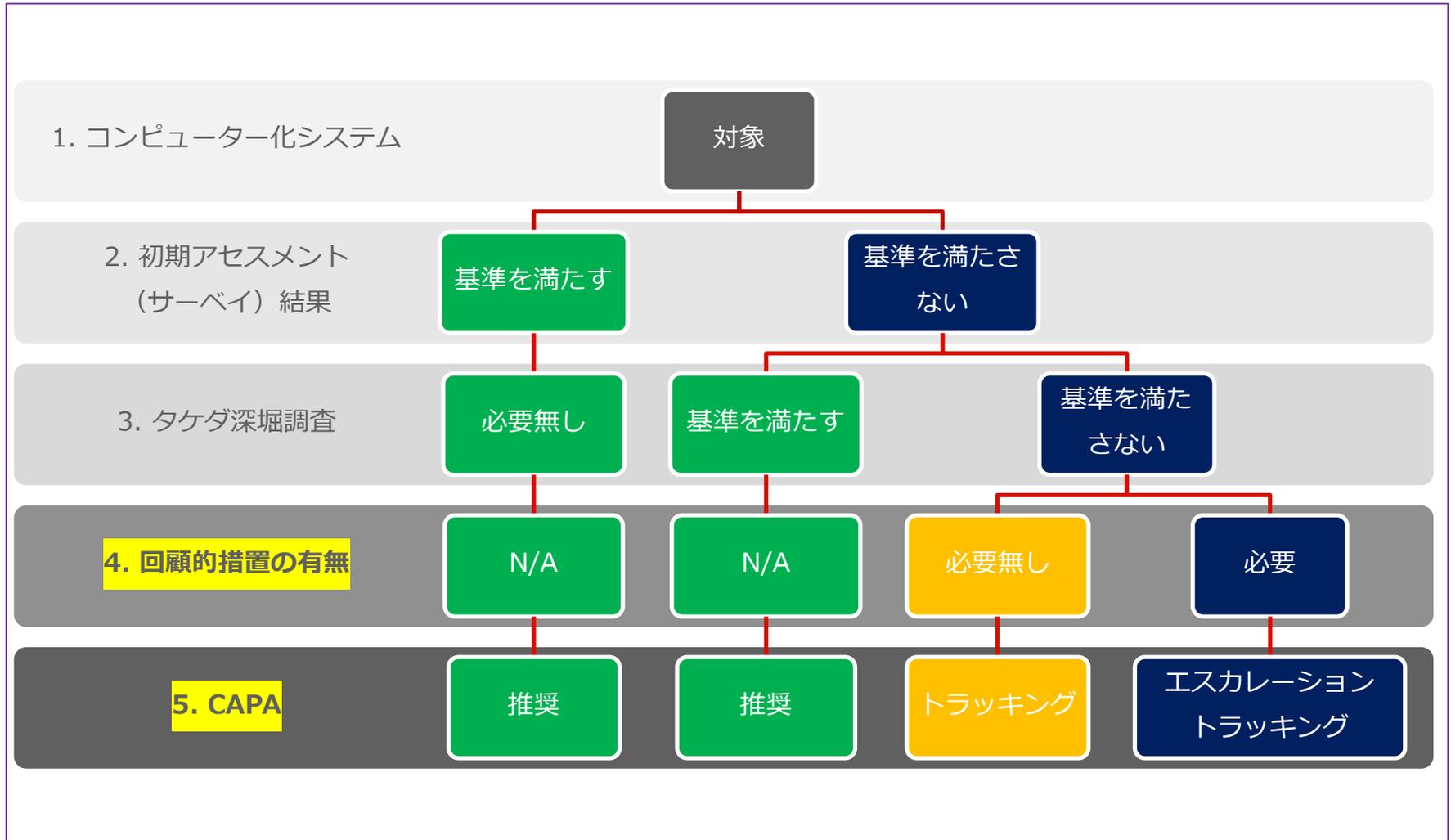
1. サーベイで現況確認
2. 1. の結果に問題あれば、追加調査/実地監査を検討

## 対象：

### 以下に全て該当するコンピュータ化システム

- タケダ製品に使用されているGMPシステム
- GAMPカテゴリー3以上
- 電子データが発生、電子データの編集/解析を伴うコンピュータ化システム

# アセスメントフロー



QIM: Quality Incident Management

# アセスメントの進め方



No.	クリティカルなチェックポイント	点数表	結果
1	全般		
1.1	システムインベントリはあるか	20 (YES)	
2	適切なID/権限設定		
2.1	個人に対して特有のID/PWが設定されているか	30 (YES)	
2.2	ユーザー（試験実施者、照査者）によるデータ削除を不可能としているか。 【Critical】	40 (YES)	
3	オーデイトトレイル		
3.1	オーデイトトレイルは運用しているか	30 (YES)	
3.2	3.1にてNoの場合、マニュアルでの運用を行っているか。	20 (YES)	
3.3	オーデイトトレイルをレビューしているか	30 (YES)	
4	バックアップ		
4.1	定期的なバックアップは行っているか（クリティカルからは除外）	10	
4.2	リストアは検証されているか	10	
合計点数			

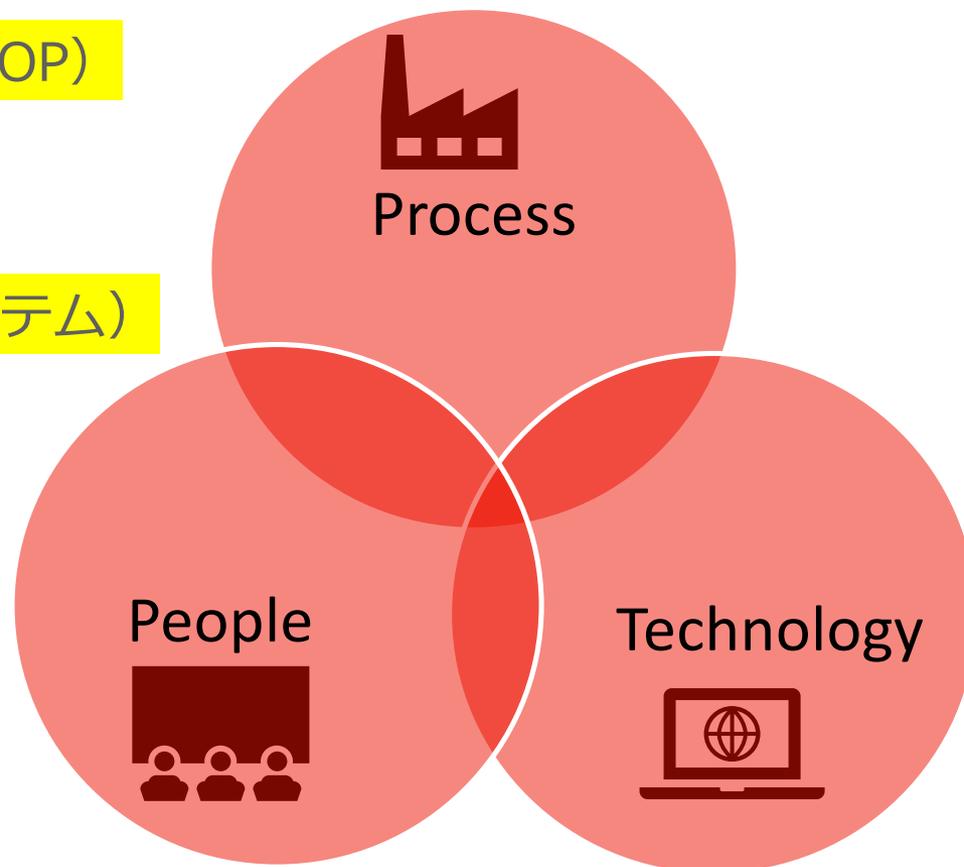
基準:100

# データインテグリティを保証するためには

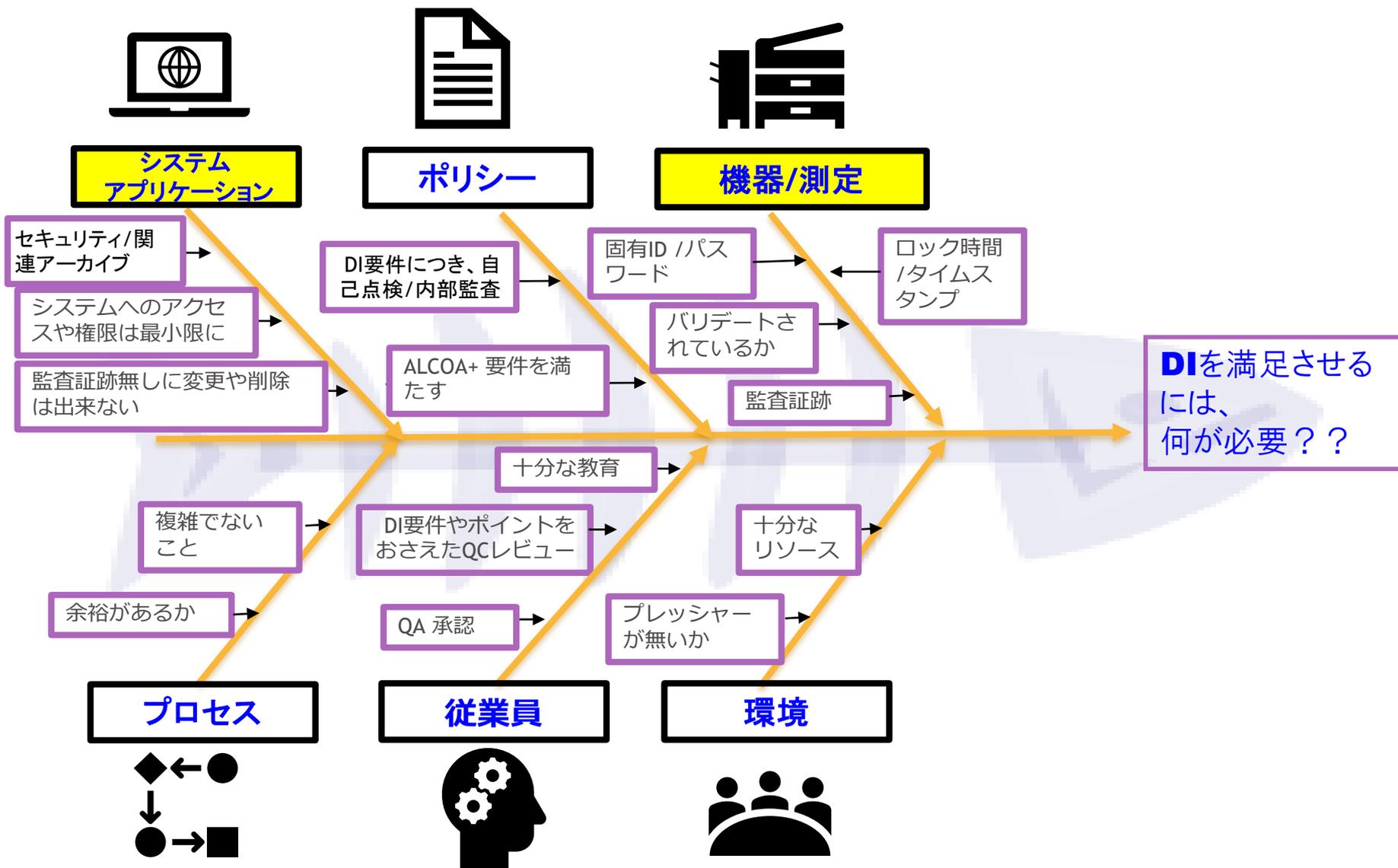


◆以下の点を考慮する。

- ✓ **Process** (プロセス/SOP)
- ✓ **People** (教育訓練)
- ✓ **Technology** (ITシステム)



# Cause & Effect (フィッシュボーン)



# QUESTION ?



ご清聴ありがとうございました。



**Better Health, Brighter Future**