

データインテグリティとコンプライアンス:

すべてのラボが知るべきこと



コンプライアンス違反の主な原因は、データインテグリティの欠如です。

Advanced Instruments社のバイオテクノロジー担当シニア・プロダクト・マネージャー、Shweta Nair氏と、Touchstone Technologies Silicon Valley社のCEOであり、21 CFR Part 11 FDAガイドラインの共著者であるAngela Bazigos氏が対談しました。

2017年、FDAの警告書の65%にデータインテグリティの問題が挙げられました。その主な理由は不完全なデータでした。製薬・バイオテクノロジー業界では、電子記録の信頼性と確実性を確保することで、この問題を防ぐことができ、そのプロセスはデータインテグリティのコンプライアンスとも呼ばれています。コンプライアンスに準拠していない場合の最大のリスクは、輸入禁止、製品回収、あるいは生産工場の閉鎖などにつながります。FDAは、Title 21 of the Code of Federal Regulations (21 CFR) Part 11において、電子記録および電子署名が高い信頼性を持ち、紙の記録と同等であるとみなされるための条件を規定しています。

FDA 21 CFR Part 11に準拠することで、組織には以下のような利点をもたらされます：

- ワークフロープロセスを改善しながら、手作業や紙のプロセスを排除することで、コストを削減。
- ルーティングや承認ワークフロー、バージョン管理、比較から監査証跡やレポートに至るまで、記録のライフサイクル全体を管理し文書化するコストを削減。
- トレーサビリティの向上-内部使用やFDA監査のための情報収集、フィルタリング、提示がよりシンプルになる。
- ユーザーがフォームをデザイン、修正、承認する際の管理強化
- 製品データ、シンボル、グラフィック、言語などを含むグローバルデータの管理向上
- データインテグリティ要件の遵守

FDA 21 CFR Part 11では、ライフサイエンス機関が紙の代わりに電子記録と電子署名を使用することを認めています。しかし、ソフトウェア単体ではコンプライアンスを満たすことはできません。どのような重要なソフトウェアも、通常は現行のGMPに従って、適切に考案され、実行されたバリデーションプロジェクトによってサポートされなければなりません。

データインテグリティとは何か？

データの完全性、一貫性、正確性。データインテグリティはALCOA原則「帰属性・判読性・同時性・原本性・正確性」のそれぞれの要件に正しく適合してはなりません。

FDAはデータインテグリティに注意を払っているのか？

FDA医薬品評価センター主任調査・承認前コンプライアンス部のEdwin Riveraは、FDAが最も懸念していることの一つは、電子データのインテグリティ（完全性）であると指摘しています。

ALCOA	Meaning	Meaning	Comments
A	Attribute 帰属性	誰が、いつ、何をしたか？記録が変更された場合、誰がなぜそれを行ったのか？	誰がやったのか？ソースデータ
L	Legible 判読性	データは恒久的な耐久性のある媒体に記録され、読み取り可能でなければならない。	読めますか？恒久的であること
C	Contemporaneous 同時性	データは、いつ実施されたかを日付と時刻とともに記録しなければならない。	リアルタイムで行われたのですか？
O	Original 原本性	その情報は本来の日付なのか、あるいは本来のデータの認証済み真正コピーなのか？	それはオリジナルか、または真のコピーである。
A	Accurate 正確性	文書による修正なしに行われたエラーや編集がないこと	正確ですか？

Table 1: ALCOAによるデータインテグリティの確保

最近の10件の監査のうち3件で、信頼性が極めて疑わしいデータが発見され、現在CDERでレビュー中となっています。さらに、FDAが査察の際にデータインテグリティにより重点を置いているため、データインテグリティに関連するFDAの警告書の数は飛躍的に増加しています。FDAは、以下のようなデータインテグリティの課題への取り組みを今後も強めていく予定です：

1. データのインテグリティ、データ操作、不正の発見に関する調査スタッフの専門トレーニング
2. データインテグリティと不正行為への重点的な取り組み
3. データ操作や不正行為に関する手がかりや 情報のフォローアップを行う機関のコミットメント。

さらにRivera氏は、業界への提言も述べています：

1. データの適切な取り扱いとレポートについて従業員を教育すること。
2. 申請書や製造記録で報告されるデータの信頼性を保証すること。

どのようにしてデータのインテグリティを実現するのか？

データのインテグリティ（完全性）の問題は、データとその分析の妥当性を保証するために最も重要な事項です。電子記録システムでデータが変更された場合、システム内では元のデータが表示されたままでなければなりません。データを変更できるユーザーの数を制限しなければなりません。ユーザーが管理できないデータの入力、決定、変更にはすべて、日付、時間、ソースを記録する自動監査証跡がなければなりません。さらに、システムはテストされ、検証されなければなりません。データの完全性を達成するために重要なレコード特性を以下に示します：

1. 検索可能で識別可能なデータ
2. データは特定のサブジェクトに帰属しなければならない。
3. 誰が、なぜ、いつ、データを変更したかを特定する監査証跡
4. トライアルの再構築能力

データインテグリティにとって重要なシステムを定義し、その例を示してください。

Part11では、データインテグリティは重要なシステムによって生成／管理される電子記録の信頼性に関連しています。FDAが最も懸念しているのは、製品の流通、製品承認、製造、品質保証に関わるシステムであり、これらのシステムは、製品の品質および／または公共の安全性の面で最も大きなリスクをもたらすからです。

Shweta Nair: Part11はどのような組織に適用されますか？ Angela Bazigos:

Part 11は、製薬企業、バイオテクノロジー企業、医療機器企業、CRO、その他いくつかのFDA規制産業（食品・飲料製造業など）に適用されます。さらに、FDAの規制を受けていない組織の中には、電子的なトレーニング記録やその他の文書を管理するための適切なプロセスを活用していることを保証するために、Part 11をガイドとして使用することを選択する場合があります。

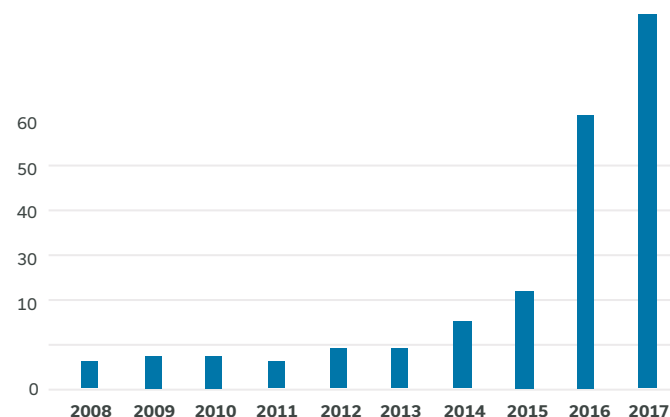


Figure 1. データインテグリティに関連する警告文 CY2008-CY2017

21 CFR Part 11が組織に及ぼす主なビジネス上の波及とは？

その波及は多くの分野に及びます：

1. 規制上の影響とシステムの適用範囲の評価。電子記録、電子署名などか？このルールには、出欠記録やテストの成績など、生成、保存、報告されるすべての記録が含まれている。
2. 企業が電子署名を従来の手書き署名と同等の法的拘束力があると見なしていることをFDAに表明すること。
3. ユーザー ID、ユーザー・アカウントビリティ、手順などの確立を文書化するための各種 SOP。
4. 監査証跡の監視
5. 市販およびカスタムソフトウェアの検証
6. システムを開発、管理、維持、または使用する人材の認定。
7. アーカイブと検索
8. 上記すべての項目に対するコストと人員配置

21 CFR Part 11とEU Annex 11の違いは何ですか？

FDAの Part 11 (21 CFR Part 11) と EUのAnnex 11 (EudraLex rules governing medicinal products in the EU, Volume 4, GMP, medicinal products for human and veterinary use)

の関係性は、理念において異なっています。両文書は、規制対象業務におけるコンピュータ化されたシステムの使用という同じテーマを扱っています。しかし、Part 11のアプローチは、規制に適合するために満たすべき要件があることを明確にすることです。強調されているのは、活動と報告についてです。

対照的に、Annex 11のアプローチは、その規則にどのように適合するかを明確にすることです。Annex 11は、文書化が必要なコンプライアンス分野の詳細なガイドとなっています。大きな違いは、リスクマネジメントへのアプローチです。Annex 11は、コンプライアンス活動のスタートとしてリスクアセスメントを指摘しています。Part 11では、オープンシステムとクローズドシステムのセキュリティが区別されており、オープンシステムには特別なセキュリティ対策が施されているが、リスクや重要性については言及されていません。これらの違いを集約したものが、Table 2に示すポイント・ツー・ポイントの比較マトリックスであり、視覚的に表現されています。

Part 11はどのような記録に適用されるのか？

この規制は、医薬品の研究、臨床試験、保守、製造、流通のあらゆる側面に適用されます。対象は以下の通りです：

- 紙媒体に代わって電子媒体で管理される必須の記録
- 紙媒体に加えて電子媒体でも管理され、規制対象業務の遂行に必要とされる記録
- 電子媒体でFDAに提出される記録
- 手書きの署名に相当することを意図した電子署名

クローズドシステムとオープンシステムの違いは何ですか？

システムをクローズドまたはオープンに分類する上で最も重要な要素は、電子記録のコンテンツに責任を持つ者が、その記録を含むシステムへのアクセスを制御しているかどうかであるという点で、当局は同意しています。クローズドシステムとは、システムへのアクセスが、システム内にある電子記録のコンテンツに責任を持つ者によってコントロールされている環境を指します（例えば、会社のファイアウォールの内側）。オープンシステムとは、システムアクセスが、システム内にある電子記録のコンテンツに責任を持つ者によって制御されない環境を示しています（例えば、会社のファイアウォールの外側）。

当該担当者がそのようなアクセスを管理しない場合、記録が他人によって読み取られたり、変更されたり、侵害されたりして、記録内容の責任者に損害を与える可能性があるため、システムはオープンであるということになります。したがって、記録責任者は、無許可の潜在的に未知の当事者による記録の読み取り、修正、破壊、またはその他の侵害から記録を保護するために、オープンシステムにおいて適切な追加措置を講じる必要があります。

電子署名とは何ですか？電子署名がある場合、電子記録要件に準拠する必要がありますか？

FDAによると、「電子署名とは、個人の手書き署名と同等の法的拘束力を持つものとして、個人によって実行、採択、または承認した、あらゆる記号または一連の記号の

	Annex 11	Part 11
Scope/ Principle	GMP規制活動の一環としてのコンピュータ化されたシステム。アプリケーションは検証されなければならない。ITインフラは適格でなければならない。	FDAが規制するすべての活動に使用される電子記録と電子署名
Focus	コンピュータ化されたシステムのリスクベースの品質管理	オープンおよびクローズド・コンピュータ・システムにおける電子記録と署名の使用
Objective	コンピュータ化されたシステムを使用することで、全体的なリスクを増加させることなく、マニュアル・システムと同様の製品品質と品質保証を確保すること	電子記録と電子署名は、紙の記録や手書きの署名と同様に信頼できるものでなければならない

Table 2. High level mapping of EU Annex: 11 vs 21 CFR 11

FDA-483

警告書

輸入警告

製品承認の保留 政府との契約

の取り消し

製品回収

差し押さえ

終局的差止の同意判決

民事罰 ライセンスの停止または取り消し

起訴（有罪の場合、懲戒処分、

一時的または永久的な資格停止

を含む）



企業の信用失墜 売上の損失

雇用の喪失

株式価値の損失

企業の閉鎖または買収

Figure 2. 組織がデータインテグリティを遵守しないとどうなるか？

3 Advanced Instruments

コンピュータ・データ編集を意味する」となっています。特定の署名が要求され、それが電子的に実行される場合、コンプライアンスが必要となります。電子署名の使用は、システムが電子記録システムであることを意味し、21 CFR Part 11のすべての条項に準拠していなければなりません。

ハイブリッド・システムの定義とは？例を挙げていただけますか？

'ハイブリッド・システム'とは、電子記録と紙媒体記録の両方で構成される環境と定義されています（紙媒体で実行される手書き署名を含むことが多い）。ハイブリッドシステムの非常に一般的な例は、システム利用者がコンピュータベースのシステム（eバッチ記録、分析機器など）を使用してe記録を作成し、その後、所定の規則（GLP、GMP、GCP）に従ってその記録に署名する必要があるものなどです。しかし、システムには電子署名オプションがないため、ユーザーは報告書を印刷し、紙のコピーに署名しなければなりません。これで、ユーザーは電子記録と紙/手書きの署名を持つことになります。このシステムには電子的な要素と紙による要素があるため、ハイブリッドと呼ばれています。

電子署名にハイブリッド・システム・アプローチを使用する場合、手書きの署名と電子記録をどのようにリンクさせればよいですか？

Part 11では、電子署名を使用して電子記録に署名することを義務付けていないため、電子記録に手書きの署名を使用することができます。手書きの署名を紙に記入する場合は、電子記録とリンクさせる必要があります。FDAは将来、このリンクの方法に関するガイダンスを公表する予定ですが、当面は、一意の電子記録を正確に識別するために、できるだけ多くの情報（少なくともファイル名、バイト単位のサイズ、作成日、ハッシュ値またはチェックサム値など）を紙に記載することを推奨します。しかし、マスター記録は依然として電子記録です。したがって、電子記録のプリントアウトに署名しても、Part 11への準拠が免除されるものではありません。

日付と時刻についてFDAの見解は？ローカルであることは必須ではないのでしょうか？

FDAは、ローカルの日付とタイムスタンプの要件に関する見解を再考しました。FDAのガイダンスでは、「タイムスタンプは、どのタイムゾーン基準を使用するかを明確に理解した上で実装すべきである。システム文書では、タイムゾーンの略語やその他の命名規則だけでなく、タイムゾーンの参照についても説明する必要がある。」との見解を示しています。

監査証跡はいつ始まるのか？署名の実行は監査証跡を残すべきですか？

監査証跡の開始要件は、データとテキスト資料では異なります。データについては、電子データを生成、保存、インポート、またはエクスポートしている場合、監査証跡は、データが耐久性のある媒体に記録された時点から開始されます。テキスト資料の場合、文書が承認およびレビューの対象であれば、監査証跡は文書の承認およびリリース時に開始されます。さらに、署名の実行は監査証跡がなければなりません。

監査証跡データに関するどのようなレポート機能をサポートすべきですか？

Part 11 第 11.10 条(e)によると、監査証跡は、安全で、コンピュータが生成し、電子記録の作成、修正、または削除を行うオペレータの入力および操作の日時を独立して記録するために、タイムスタンプが押されなければなりません。このような監査証跡文書は、少なくとも対象となる電子記録について要求される期間と同じ期間保管されるものとし、当局のレビューおよびコピーが可能でなければなりません。監査証跡には、誰がいつ、なぜGLPのために記録に対して何をしたのかを記載する必要があります。Part 11では、監査証跡の様式は規定されていません。この点については、Part 11の監査証跡に関するFDAのガイダンス文書で議論される予定となっています。

自社のハードウェアとソフトウェアが21 CFR Part 11に「準拠している」と表明するには、ベンダーは何をしなければなりませんか？

どのベンダーも、自社のソフトウェア製品がPart 11に準拠していると宣言することはできません。ベンダーは、その代わりに、21 CFR Part 11 コンプライアンスのための技術的管理をすべて製品に組み込んでいると言うことができますが、全体的なPart 11 コンプライアンスのために正しい技術的管理を備えた製品を使用するとともに、手続き的および管理的な制御（正確かつ一貫して）を実装することは、ユーザーの責任であることを忘れないでください。

4 Advanced Instruments

References

1. Visit: www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application
2. Visit: www.eduquest.net/Advisories/Comparison%20of%20FDA%20Part%202011%20and%20EU%20Annex%202011.pdf
3. Visit: www.mastercontrol.com/gxp-lifeline/annex-11-21-cfr-part-11-comparison
4. Visit: www.pragmatixs.com/solutions/compliance/cfr-part-11-title-21-fda
5. Visit: www.labcompliance.com/solutions/expert_advice/part11/fda_inspections_2004-2007.aspx#G-330
6. Visit: www.socra.org/assets/SoCRA-Source/200302ERES-Compliance.pdf
7. Visit: www.elearninglearning.com/taurus/media/elearning/whitepapers/NetDimensionsbrief-21-cfr-part-11-faq-ltr.pdf
8. Visit: www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-warning-letters-on-data-integrity-0003
9. Visit: www.pda.org/docs/default-source/website-document-library/chapters/presentations/brazil/pharma-trends-day-1/data-integrity-case-studies.pdf?sfvrsn=6

About the authors



Angela Bazigos

製薬、バイオテクノロジー、医療機器、CMO、CROに専門的なコンプライアンス・コンサルティングとサポート・サービスを提供するTouchstone Technologies Silicon ValleyのCEO。Angelaは、FDAとの21 CFR Part 11ガイドランスの共著者であり、プロトタイプの記事者でもある。現在も新しいガイドランス文書についてFDAと協力を続けている。



Shweta Nair

バイオテクノロジーおよび製薬業界にサービスを提供する科学分析装置メーカー、Advanced Instruments社のバイオテクノロジー・ポートフォリオ担当シニア・プロダクト・マネージャー。Advanced Instruments社は最近、21 CFR Part 11およびEU Annex 11コンプライアンスをサポートするデータ統合機能を備えた浸透圧計のポートフォリオを発表した。

Advanced Instruments certifies that the technical features needed for 21 CFR Part 11 and EU Annex 11 compliance are built into OsmoTECH® portfolio of osmometers. It is your responsibility to implement the necessary controls in your laboratory to comply with 21 CFR Part 11 and EU Annex 11 requirements.

輸入販売元



本社 大阪府箕面市船場西三丁目10番3号
〒562-0036 TEL 072(730)6790 FAX 072(730)6795
東京支社 神奈川県川崎市中原区新丸子東三丁目1200番地 KDX武蔵小杉ビル
〒211-0004 TEL 044(430)3245 FAX 044(433)4390

<https://www.kiko-tech.co.jp/>

