

Pharma & Biotech: どのようにしてデータイン テグリティを達成するか



データインテグリティの欠如は、製薬およびバイオテクノロジー業界におけるコンプライアンス違反の主な原因となりえます。Advanced Instruments社のバイオテクノロジー部門シニア・プロダクト・マネージャーであるShweta Nair氏が、企業がデータインテグリティに準拠し、電子記録の信頼性と確実性を確保することがいかに重要であるかを解説します。

2017年、FDA（米国連邦食品医薬品局）からの警告書の65%がデータインテグリティの問題を理由に挙げていました。主な懸念は不完全なデータで占められていました。2021年までに、2020年に最も引用された規制は、「不一致の調査」を扱う21 CFR Part 211.192でした^{1,2,3}。この状況は、医療業界が予期せぬ結果に対する効果的な調査方法を完全に理解するのに苦労していることを示しています。さらに、コンプライアンス違反や基本的なGMPガイドラインの知識不足が依然として問題であることも示しています。

米国とEUの規制当局は、データインテグリティのコンプライアンスとして知られるプロセスを通じて、コンピュータ化されたシステムにおける信頼性と信頼性の高い電子記録を確保するための基準を定義しています。21 CFR Part 11、EudraLex Vol. Annex11、GMP、ISO 17025などの規制や規格は、電子データシステムの使用に関する管理を確立しており、その目的は、エラーを減らし、プロセスを簡素化し、コンプライアンスを強化することにあります。

コンプライアンスに従わない場合の最大のリスクは、輸入禁止、製品リコール、あるいは生産工場の閉鎖です。

データ・インテグリティとは何ですか？

データインテグリティとは、電子的であれ紙ベースであれ、全てのデータがデータのライフサイクル（作成から保存段階、最終的な破棄に至るまで）を通じて、どの程度完全で、一貫性があり、正確で、信頼に足るものであるかということだと定義されています。完全で一貫性のある正確なデータは、帰属性があり、判読可能で、同時期に記録され、原本または真正な写しであり、正確で永続性があり、完全で一貫性のあるものでなければなりません（ALCOA+）⁴。

規制当局やライフサイエンス業界は、臨床研究の安全性、有効性、科学的価値に加え、被験者と患者の権利を保証するために、このデータに依存しています。

ALCOA+	Attribute	Meaning
A	Attributable	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？
L	Legible	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
C	Contemporaneous	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
O	Original	の情報はオリジナル・データか、オリジナル・データの真正なコピーか？
A	Accurate	文書による修正なしに、エラーや編集が行われることはない
A	Available	いつでも閲覧可能
E	Enduring	全期間の記録が存在する
C	Complete	データは、再作成や操作を避けるために完全な状態にある
C	Consistent	データは署名と日付の入った順次的なもので、文書化の一貫性を保つためにGDPに従っている

Table 1: ALCOAによるデータのインテグリティの確保

データインテグリティはどのように規制されているのか？

1992年、EUは加盟国のGMP規則を補完するため、Eudra-Lex Vol.4 Annex 11 Guidelines（「EudraLex Rules Governing Medicinal Products in the EU, Volume 4, GMP, Medicinal Products for Human and Veterinary Use」）を発行しました。EudraLex Vol.4 Annex 11の目的は、医薬品およびバイオテクノロジー製造業において、手作業のオペレーターの代わりにコンピューターを使用してもリスクが増加することなく、製品の品質と有効性を確保することでした。自動化システムの利用が増加し、複雑化したため、EudraLex Vol.4 Annex 11は2011年に更新され、GMPに関連するすべてのコンピュータ化システムが含まれるようになりました⁵。

電子署名と記録保存の要件は21 CFR Part 11に規定されており、Part 210、211、212を含むFDA規則に規定された記録要件の対象となる特定の記録に適用されます。（詳細については、業界向けガイダンス 21 CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application⁶を参照）。このガイダンスは、FDAが規制するすべての製品に適用される21 CFR Part 11の再審査を待って、21 CFR Part 11の狭義の範囲と適用に関するFDAの現在の考えを概説しています。詳細は eu.aicompanies.com のデータインテグリティのページを参照願います。

EudraLex Vol 4 Annex 11と21 CFR Part 11の違いは何ですか？

Eu-draLex Vol.4 Annex 11と21 CFR Part 11には多くの類似点がありますが、2つの文書は全く異なるものでもあります。はじめに、EudraLex Vol.4 Annex 11と21 CFR Part 11は、理念が異なります。どちらの文書も適正製造規範のガイドラインであり、規制された活動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トピックを扱っています。しかし、21 CFR Part 11は規制であるのに対し、EudraLex Vol.4 Annex 11は電子データやコンピュータシステムを管理するためのガイドラインです。つまり、EudraLex Vol.4 Annex 11は、EUで生産または販売されるすべての動物用医薬品およびヒト用医薬品に強く推奨されるものの、法的要件ではありません。対照的に、21 CFR Part 11は米国連邦規則であり、本人確認、権限を与えられた個人による行為の説明責任、報告義務に重点を置いた完全な強制力を持つ要求事項です。

これらの文書のもう一つの違いは、それぞれの目的です。21 CFR 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求事項を明確にすることであり、強調点は活動と報告です。対照的に、EudraLex Vol.4 Annex 11のアプローチは、その規則に適合する方法を明確にすることです。EudraLex Vol.4 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であるため、リスク管理に役立ちます。

さらに、21 CFR Part 11はGxPシステムのみを論じているのに対し、EudraLex Vol.4 Annex 11はバリデーション、リスクマネジメント、ITセキ

セキュリティ、文書化、サプライヤーサービスなどの分野もカバーしています。さらにこれらの文書の大きな違いは、リスク管理に対するアプローチです。EudraLex Vol.4 Annex.11では、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。21 CFR 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講じられているが、リスクや重要性については言及されていません^{7,8}。

	EudraLex Vol 4 Annex 11	21 CFR Part 11
Scope/ Principal	GMP規制活動の一環としてのコンピュータ化システム。アプリケーションは検証されるべきである。ITインフラは認証を受けるべきである。	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および電子署名の使用
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、手動システムと同様の製品品質と品質保証を確保することができるものとする。	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: ハイレベルマップ EU Annex: 11 vs 21 CFR 11

21 CFR Part 11はどのような機関に適用されますか？

21 CFR Part 11は、米国を拠点とするすべての製薬企業、および米国で製品を販売しようとする企業に適用されます。これには、医薬品製造業者、バイオテクノロジー企業、医療機器製造業者、医薬品開発業務受託機関（CRO）、その他いくつかのFDA規制産業（食品・飲料製造業など）が含まれます。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利用していることを保証するために、21 CFR Part 11をガイドラインとして使用することを選択する場合があります。

EudraLex Vol.4 Annex.11はどのような機関に適用されますか？

EudraLex Vol.4 Annex.11は、欧州連合（EU）内でヒト用および動物用の医薬品を製造・販売する国のためのコンピュータ化システムに関するガイドラインです。コンピュータ化されたシステムには、ソフトウェア、ハードウェア、評価、業務、供給及びサービスプロバイダー、リスク管理及び電子署名が含まれます。

どのようにしてデータインテグリティを実現するのですか？

データインテグリティは、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ものです。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閲覧可能でな



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。データのすべての入力、決定、変更の日時と出典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⁹。

以下は、データインテグリティを達成するために必要な重要なレコード属性です：

1. データは検索可能で識別可能でなければならない；
2. データは特定の対象者に帰属するものでなければならない；
3. データの改変は、誰が、なぜ、いつ、データを改変したかという情報を含む監査証跡によって識別可能でなければならない；
4. トライアルの再構築が可能でなければならない

データインテグリティ遵守の実施には、電子記録、電子署名、システムの検証、および電子データの処理に参与する支援システムの検証が含まれます¹⁰。

電子署名とは？もし

電子署名がある場合、電子記録の要件に準拠する必要がありますか？

21 CFR Part 11.3 (7)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、採用、または承認された記号または一連の記号のコンピュータ・データ編集物を意味します。署名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。電子署名は、各記録に恒久的にリンクされる必要があり、記録日時が含まれる必要があります。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。

データインテグリティを維持することの利点とは？

組織は次のような恩恵を受けられます：

- ワークフロープロセスを改善しながら、手作業やペーパープロセスを削除することで、コストを削減できる；
- 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、レコード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できる；
- トレーサビリティの向上 - e-レコードは、内部使用またはFDA監査のための情報収集、フィルタリング、および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、承認する際のコントロールが強化される；
- 製品データ、シンボル、グラフィック、言語を含むグローバルデータのより良い管理が可能；
- データ整合性要件を遵守します

データインテグリティにとって重要なシステムにはどのようなものがあるか？

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。EUと米国の規制当局は、製品の流通、製品承認、製造、品質保証に関わるシステムに最も懸念を抱いています。なぜなら、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。



21 CFR Part 11はどのような記録に適用されますか？

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。21 CFR Part 11は、以下の内容をカバーしています¹¹

- ・ 紙媒体の代わりに電子形式で管理される必須記録；
- ・ 紙フォーマットに加え電子フォーマットで管理され、規制される活動を行うために信頼要求される記録；
- ・ 電子形式でFDAに提出される記録；
- ・ 手書きの署名に相当する電子署名

EudraLex Vol.4 Annex.11では、どの活動に対してバリデーションが必要ですか？

EudraLex Vol 4 Annex 11 では、以下のような活動のバリデーションが要求されています¹²；

- 生産
- 材料供給
- ラボ試験
- 工程管理
- 品質システム
- 臨床試験
- 記録と文書
- 製品のリリースと配布
- 製品の保管



監査証跡はいつから始まるのですか？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異なります。データの場合、電子データを生成、保持、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メディアに記録された時点から開始されます。テキスト文書については、文書が承認およびレビューの対象である場合、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必要不可欠です。

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しょうか？

US 21 CFR Part 11 §11.10 (e)によれば、監査証跡は、安全で、コンピュータにより生成され、電子記録を作成、修正または削除する操作者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たもので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持されなければならない。また、省庁のレビューおよび複製が可能でなければなりません。監査証跡は、適正検査規範の一部として、記録の変更を明示し、そのような変更の根拠とともに日時を提示しなければなりません。

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」と主張するためには、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21 CFR Part 11に準拠していると主張することはできません。その代わりに、ベンダーは、データインテグリティ遵守のためのすべての技術的管理を自社製品に組み込んでいると言うことができます。しかし、全体的なデータインテグリティ準拠のために、正しい技術的管理を備えた製品を使用するとともに、手続き的管理的管理を（正しく一貫性をもって）実施することは、ユーザーの責任です。

当社の浸透圧計のデータインテグリティ機能に関するご相談は、

Visit eu.aicompanies.com



著者:

Shweta Nair Sは、バイオテクノロジーと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・マネージャーです。同社は最近、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インテグリティ機能を備えた浸透圧計のポートフォリオを発表しました。

Sources:

1. <https://www.ympronta.it/en/blog/ympronta-blog-1/post/data-integrity-in-pharmaceutical-industry-2>
2. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>
3. <https://www.gxp-cc.com/news/a-look-back-on-data-integrity-in-2020-part-2>
4. <https://acrpnnet.org/2018/04/17/ich-e6r2-data-integrity-four-key-principles/#:~:text=Data%20integrity%20is%20defined%20as,status%20and%20their%20eventual%20destruction>
5. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf
6. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>
7. <http://www.eduquest.net/Advisories/Comparison%20of%20FDA%20Part%2011%20and%20EU%20Annex%2011.pdf>
8. <https://www.eleapsoftware.com/21-cfr-part-11-vs-eu-annex-11/>
9. <https://www.fda.gov/media/119267/download>
10. <https://www.youtube.com/watch?v=jFusDbPt6uo>
11. <https://www.pragmatyx.com/solutions/compliance/cfr-part-11-title-21-fda/>
12. <https://www.mastercontrol.com/gxp-lifeline/an-assessment-of-the-elevens-eu-s-annex-11-and-fda-21-cfr-part-11/>

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/>

