

第13回 GMP 技術勉強会報告

13th GMP Technical Study Group

大石 博之

Hiroyuki OOISHI

製剤機械技術学会 GMP 委員会 DB 分科会委員
フロイント産業株式会社

DB subcommittee in JSPME GMP Committee,
FREUND CORPORATION

■ はじめに	■ 「1. データ・インテグリティについて ～規制要件の確認～」
製剤機械技術学会 GMP 委員会 DB 分科会主催の GMP 技術勉強会が、2022 年 2 月 16 日（水）にオンライン形式で開催された。	1. 規制要件 (1) 改正 GMP 省令
DB 分科会では、GMP の知見を深めることを目的とする勉強会を年 2 回開催している。	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について (薬生監麻発 0428 第 2 号令和 3 年 4 月 28 日)
製剤機械技術学会ホームページ GMP コーナーにおいて、「GMP 構造設備要求比較」を掲示しており、空気調和設備・製造用水設備・コンピュータ・建築関連および全般におけるトピックについてとりあげ、該当法規類の内容の比較を行なっている。	以下の条文に、データ・インテグリティに関する記述がある。 第 8 条（手順書等）関係の (2) 項
第 13 回となる今回は、「データ・インテグリティと FDA21 CFR Part 11 対応の取組み」について、まず「1. データ・インテグリティについて～規制要件の確認～」の説明を GMP 委員会 DB 分科会委員長の日揮株式会社 大坂 昇 氏からおこなった。続いて「2. シーケンサ等の FA 機器における取組み」について、講師に三菱電機株式会社名古屋製作所の大西 勘司氏、一柳 克正 氏、林 和裕 氏、金田 悟 氏をお招きし講演いただいた。	医薬品製品標準書及び GMP 省令 8 条第 1 項の手順書並びに同令第 2 章に規定する記録について、継続的に信頼性（いわゆるデータ・インテグリティ）を確保するため、同令第 20 条第 2 項各号の業務の方法に関する事項を文書により定めることを要するものであること。 この場合の継続的とは、それらの文書及び記録の作成時から保管期間満了までの期間にわたって継続するとの趣旨であること。
以下に講演内容の概要を報告する。	第 20 条（文書及び記録の管理）関係の (2) 項 医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる医薬品製品標準書及び GMP 省令 8 条第 1 項の手順書並びに同令第 2 章に規定する記録の信頼性（い

いわゆるデータ・インテグリティ)の確保に係る業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については、当該文書及び記録の種類、内容等に応じて、その信頼性の確保に関して熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。いわゆる裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外であるが、医薬品の製造関連文書及び記録の信頼性の確保については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI 041 “GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/ GDP ENVIRONMENTS” 等が参考になるものであること。	この条文には紙の留意事項が示されている。 9 SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATION-S FOR COMPUTERISED SYSTEMS この条文にはコンピュータ化システムの留意事項が示されている。 11 REGULATORY ACTIONS IN RESPONSE TO DATA INTEGRITY FINDINGS この条文にはGMP規制要件の該当条文が示されている。 以下の条文には紙とコンピュータ化システムの適用が示されている。 3 PURPOSE 3.5 The principles of data management and integrity apply equally to paper-based, computerised and hybrid systems……以下、省略。
以下の条文に、詳細が記載されている。	紙、コンピュータ化システム、紙とコンピュータ化システムのハイブリッドシステムに適用する。
① 第20条第2項第1号関係	以下の条文にはGDocPsはデータ・インテグリティを確実にすると示されている。
② 第20条第2項第2号関係	
③ 第20条第2項第3号関係	7 GENERAL DATA INTEGRITY PRINCIPLES AND ENABLERS
④ 第20条第2項第4号関係	
⑤ 第20条第2項第5号関係	7.2 前文、省略……As such, Good Documentation Practices are key to ensuring data integrity, and a fundamental part of a well-designed Pharmaceutical Quality System ……以下、省略。
⑥ 第20条第2項第6号関係	
(2) PIC/S GUIDANCE	
GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/ GDP ENVIRONMENTS (PI 041-1 2021年7月1日に正式化された) web site : https://www.picscheme.org	医薬品品質システム (PQS : Pharmaceutical Quality System) の基本となるグッド・ドキュメンテーション・プラクティス (GDocPs : Good Documentation Practices) は、データ・インテグリティを確実にする。
ここに記載されている概要は、査察官向けガイダンスで、紙と電子をそれぞれで、査察でのポイントが記載・解説されたもの。ALCOA+ 原則はここに示されている。	以下の条文には ALCOA+ について示されている。 7.4 Some key concepts of GdocPs are summarized by the acronym ALCOA : Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, And Accurate. The following attributes can be added to the list : Complete, Consistent, Enduring and Available (ALCOA+) ……以下、省略。
2. PIC/S GUIDANCE について	
以下の項目に留意事項など記載されている。	GDocPs の重要なコンセプトは、ALCOA + (EMA のガイダンスで示されている頭文字) である。
8 SPECIFIC DATA INTEGRITY CONSIDERATION-S CONSIDERATIONS FOR PAPER-BASED SYSTEMS	13 Good Documentation Practices (GdocP)

Those measures that collectively and individually ensure documentation, whether paper or electronic, meet data management and integrity principles, e.g. ALCOA+

GDocPs とは、紙、電子とも、文書を集合的かつ個別に保証する手段であり、データ・インテグリティの原則を満たしている。例 ALCOA +

3. ALCOA +

6.6 Resource allocation

6.6.3 There should be provisions to purchase

equipment, software and hardware that are appropriate for their needs, based on the criticality of the data in question. Companies should implement technical solutions that improve compliance with ALCOA+ principles and thus mitigate weaknesses in relation to data quality and integrity.

対象となるデータの重要度に対応し、ALCOA+ の遵守を強化する設備を実装する。

以下に ALCOA + の原則を示す (Fig. 1)。

Attributable	帰属性	誰が(個人)を特定できる
Legible	判読性	判読できる、永続的(アクセスできる)
Contemporaneous	同時性	発生された時点で収集され記録された、利用可能
Original	原本性	オリジナルデータ(静的または動的)または真正コピー
Accurate	正確性	文書化されないエラーや変更がない。バリデートされている
Complete	完全性	メタデータや監査証跡を含むすべてのデータを含んでいる
Consistent	一貫性	すべてのデータ(逸脱、変更を含む)に一貫性がある
Enduring	永続性	コントロール(耐久性があり)されたメディア(ハードコピーまたは電子的)に記録されている
Available	可用性	ライフサイクルを通じて許可されたユーザが利用可能(判読)

Fig. 1 ALCOA + の原則

11.1 Deficiency references

ALCOA + は、これまでの GMP 規制条文の中に含まれていることを Fig. 2 に示す。

4. DI に関する規制当局の主なガイダンスと協会のガイド

11 REGULATORY ACTIONS IN RESPONSE TO DATA INTEGRITY FINDINGS

以下に主なガイダンスと協会のガイドを示す (Fig. 3)。

用 語			PIC/S GMP ガイドライン パート 1	PIC/S GMP ガイドライン パート 2	PIC/S GMP ガイドライン Annex 11	PIC/S Good Distribution Practice for Medical products, PE011
A	Attributable	帰属性	4.20 c&f, 4.21 c&i 4.29 point5	5.43, 6.14 6.18, 6.52	2, 12.1 12.4, 15	4.2.4 4.2.5
L	Legible	判読性	4.1, 4.2, 4.7 4.8, 4.9, 4.1	6.11, 6.14 6.15, 6.50	4.8, 7.1, 7.2 8.1, 9, 10, 17	4.2.3 4.2.9
C	Contemporaneous	同時性	4.8	6.14	12.4, 14	4.1, 4.2.9
O	Original	原本性	4.9, 4.27, Record	6.14, 6.15, 6.16	8.2, 9	4.2.5
A	Accurate	正確性	4.1, 6.17	5.40, 5.42, 5.45 5.46, 5.47, 6.6	Principle 4.8, 5, 6, 7.2	4.2.3
+ Plus	Complete	完全性	4.8	6.16, 6.50, 6.60, 6.61	4.8, 7.1, 7.2, 9	4.2.3, 4.2.5
	Consistent	一貫性	4.2	6.15, 6.50	4.8, 5	4.2.3
	Enduring	永続性	4.1, 4.10	6.11, 6.12, 6.14	7.1, 17	4.2.6
	Available	可用性	Principle, 4.1	6.12, 6.15, 6.16	3.4, 7.1, 16, 17	4.2.1
コンピュータ化システム要件の DI の一部分が Part 11 もここに示されている。						

Fig. 2 GMP 規制条文

年度	国内	米国	欧州	WHO	協会ガイド
2016年		Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With CGMP (FDA)	Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers Data Integrity (EMA)	Technical eport Series 996 Annex 5 Guidance on good data and record management practices (WHO)	
2017年					GAMP 記録とデータのインテグリティガイド (ISPE)
2018年		Guidance for Industry Data Integrity and Compliance With CGMP Questions and Answers (FDA)	'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions (MHRA)		テクニカルレポート No.80 医薬品試験室のためのデータインテグリティ管理システム (PDA)
2019年					
2020年				Guideline on data integrity (WHO)	テクニカルレポート No.84 データインテグリティ要件の製造及び包装作業への統合 (PDA)
2021年	改正 GMP 省令		GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS PIC/S		

Fig. 3 主なガイダンスと協会のガイド

5. 製造設備関連に使用されるコンピュータ化システムの例 (Fig. 4)		・計器等測定データ・設定データなど
(1) 設備関連事項と運用関連事項の適切な組み合わせ		③ データのフローを明確化
(2) 医薬品のライフサイクルにわたって、監査証跡レビューが必要		・データ (自動・手入力) — 保管先 — 送受信など
(3) 紙とコンピュータ化システムのハイブリッドシステム、あるいはコンピュータ化システムによる		2) 明確化したコンピュータ化システム範囲に対するデータ・インテグリティ対応の確認
ALCOA+	設備制御・データ収集・監視する統合システム (例 DCS)	製造工程管理・指示を行うシステム (例 MES)
1) コンピュータ化システムの関連の範囲と仕様を確認	データ収集・監視システム (例 SCADA)	データ収集・監視システム (例 ペーパーレス記録計)
① コンピュータ化システムの特定制	製造設備の制御システム (例 PLC/シーケンサー)	製造設備の制御システム (例 機器付属 PC)
・工場のコンピュータ化システムなど	データ入力・操作する HMI (例 タッチパネル)	データ入力・操作する HMI (例 PC + キーボード)
・製造設備・ユニット機器のコンピュータ化システムなど	・・・他多数、製薬企業によりそれぞれ異なる	
・分析機器のコンピュータ化システムなど		
② 重要データの特定制		
・設備のバッチレコード等に関する記録など		

Fig. 4 コンピュータ化システムの例

① 医薬品製造企業の基準・手順・要求	1. FDA 21 CFR Part 11 概要
GMP 管理、成熟度レベル対応、リスクアセスメント	2. FDA 21 CFR Part 11 解釈
② GMP 規制の視点での確認	3. GENESIS64 機能紹介
③ コンピュータ化システムの有する機能の確認と選定 / カスタマイズ	4. MELSEC 機能紹介
	5. GOT 機能紹介
以下に、例を示す。	1. FDA 21 CFR Part 11 概要
・ アクセスコントロール	(1) 米国の医薬品・食品関係の企業が、法規制対象の
アクセス権限、個人ユーザ ID、パスワード管理など	申請書保管資料の電子記録署名をコンピュータ上で管理
・ 監査証跡機能	・ 運用可能とするための規則
データ / 記録の履歴・管理・レビューなど	背景：食品・医薬品業界では、新製品の許可申請、市場
・ バックアップとリストア	トラブル時の国の査察・監査に向けた資料などを紙で管理。ところが、資料保管場所の確保
災害・障害復旧など	が困難、手書き署名や管理などによる作業量が
・ アーカイブとリトリブ	膨大。
データ保存 / 保管 / 待避 / 読込など	コンピュータ上（電子）の管理・運用を検討
・ 時刻同期	目的：コンピュータ上（電子）の管理・運用の問題点
システム間の時刻合わせなど	➤ 手書きの紙に比べ改ざんされやすい
・ コンピュータ化システム維持管理	➤ 改ざんされても痕跡が残らない
OS のセキュリティ対応	➤ データ削除しやすい・されやすい
USB 等の誤使用・不正アクセス防止など	➤ データ保存の明確な規定がない
以下に、リスクの例を示す。	➤ なりすまし署名が可能
・ 無許可変更が可能な基本的なアクセス管理とセキュリティ対策の欠如	・ 法規制に従った資料の作成・保管ができるような機能がコンピュータに必要
・ 共有ユーザによるログイン	・ 電子記録／署名を本格的にコンピュータ上で管理・運用するため米国の連邦政府が規則（21CFR Part11）
・ 監査証跡の欠落または無効	を制定
・ 同時性の活動記録の欠如	(2) 食品医薬品の開発・製造・販売を行う企業が Part
・ 時刻不一致	11 の規制対象であり、遵守すべき法律
・ データ不一致	コンピュータシステムがある一定の条件を満たすことで、電子記録、電子署名、電子記録上への
・ テスト不十分	手書き署名を、紙の記録物及び手書き署名と同等
・ 不完全なデータの収集、保存、およびレビュー	のものとして規制対象企業から FDA が受け入れることを可能とする法律。
・ オリジナルデータの上書または削除	
・ データの改ざん	
など	
■ 「2. シーケンサ等の FA 機器における取組み」について	規制対象企業
	✓ 医薬品
	✓ 医薬品原材料
FDA 21 CFR Part 11 概要と三菱 FA 機器での取り組み・事例を説明していただいた。	✓ 医療機器
	✓ 食品
	米国へ出荷または 米国で製造している企業

✓ 化粧品 など J	(3) 電子記録の保護機能
Part11に対応すべき企業	(4) セキュリティ（物理的又は論理的アクセス管理）
コンピュータ製品、ソフトウェア等を納品している	(5) 監査証跡（記録を変更した際の識別性）
上記、企業	(6) コンピュータシステムに関する教育計画・実施
Part11の要求要件	
(1) コンピュータシステムのバリデーション	Part11の要求要件への対応
(2) 電子記録の正確で完全なバックアップの作成能力	(1) アクセス管理と操作制限
(3) 電子記録の保護機能	Security Server の設定により、ユーザのアクセス
(4) セキュリティ（物理的又は論理的アクセス管理）	や操作を制限可能。
(5) 監査証跡（記録を変更した際の識別性）	Security Server User：GENESIS64 システム上で
(6) コンピュータシステムに関する教育計画・実施	ユーザごとに細かい操作を 制限
2. FDA 21 CFR Part11 の解釈	Security Login：ログイン画面による、外部からの
(1) 食品医薬品を製造する生産システム（機械、制御 機器、環境）は Part11 に対応する必要がある。	アクセス制限
① 管理局から義務付けられた必要データの保管	(2) 監査証跡（Audit Trail）記録
② 実験結果や開発関連データの保存・管理 新製品の許可申請	GENESIS 内のイベントを AlarmWorX64 Viewer により監視することで監査証跡を実現可能。また、 AlarmWork64 Logger を使用することで、ログと して記録可能。
③ 生産実績や出荷実績データの保存・管理 査察・監査向けの書類準備	AlarmWorX64 Viewer：ユーザのログインや操作 内容を GENESIS64 のイ ベントへサブスクライブ
◆ 食品医薬品開発・製造元は、Part11 を遵守した企 業活動をする義務がある。	Alarm Work64 Logger：ユーザ名とログインしたこ とを表示
◆ 製造元が購入する実験器具などの機器や生産シス テムは Part11 に対応している必要がある。	(3) パスワードの管理と不正アクセス検知
◆ 製造元に機器や生産システムを提供する企業は Part 11 対応を考える必要がある。	Security Server の設定により、ユーザ毎のアカウ ント管理、自動ログアウト、パスワードのリビジョ ン管理が可能。
製品を製造する生産システムは所定の条件を満た した電子記録・電子署名が残せるように、構築されな ければならない。	Security Server：ユーザ毎のアカウントを設定、ア カウントロックの設定、アカウ ントロック時のログ表示
(2) Part11 の申請は製品単独ではなくシステム全体 でする必要があるため、当社はメーカーの立場とし て、お客様に Part11 対応機能提案をする。	Password Life：パスワードの有効期限を設定 Change Password：パスワードの変更
◆ 対応に必要な機能を提供	(4) 電子署名
◆ Part11 各条件に対応する構築方法の説明	Security Server の設定により、ユーザアカウント 毎にパスワードを割り当てることで電子署名に対 応。また、未使用のユーザアカウントをロックし恒 久的に使用不可にすることも可能（アカウントの再 使用、再割当は禁止）
3. GENESIS64 機能紹介	Security Server：ユーザアカウント毎にパスワー
SCADA に対応すべき機能の紹介	
Part11の要求要件	
(1) コンピュータシステムのバリデーション	
(2) 電子記録の正確で完全なバックアップの作成能力	

ド設定	(3) バックアップリストア
Security Server User：アカウントのロック	(4) 時刻同期
(5) 電子記録の保護（バックアップ／リストア）	(5) GMP バリデーション
GENESIS64 は、プロジェクトデータを画面ファイルと設定データで構成しており、同ファイルをストレージに複製しておくことでバックアップ／リストアが可能。	5. GOT 機能紹介 システムの規模・お客様のニーズに応じて、GOT 2000 やパソコン上で動作する SoftGOT2000 の各種機能を、FDA 21 CFR Part 11 対応に利用可能。
(6) ロギングデータのアーカイブ／リトリート	(1) アクセス管理と操作制限 ユーザ毎に、操作可能なオペレーションを制限。
GENESIS64 は、ロギングデータ（アラーム、トレンド）をファイルに保存している。	① オペレータ名とパスワードでログイン ② セキュリティを満たした操作のみ可能。
同ファイルをストレージに複製しておくことでアーカイブ／リトリートが可能。	(2) パスワードの管理と不正アクセス検知 ユーザ管理に必要な各種機能を準備
(7) 時刻同期	(3) 監査証跡 ① 操作ログ機能
GENESIS64 は Windows 上で動作するため、Windows パソコンと NTP サーバとで時刻同期することが可能。	「誰が・いつ・なにを・どのように」操作したかを、記録・確認可能。
(8) 対応 OS	問題発生時の原因究明や、実施した内容の記録エビデンスとして利用可能。
以下に対応 OS を示す（Fig. 5）。	例）2018 年 2 月 21 日 15 時 41 分 21 秒に、OperatorA が、温度設定値を 55℃ から 60℃ に変更した。
4. MELSEC 機能紹介	ログデータは、GOT は SD カード内に専
MELSEC Q シリーズや iQ-R シリーズにおいて FDA 21 CFR Part 11 対応機能は以下の通り。	
(1) 外部からのデバイス書込み禁止機能	
(2) 操作履歴機能	

OS *5	GENESIS64	Hyper Historian	Energy AnalytiX Facility AnalytiX Quality AnalytiX
Windows® 10 *6	●	●	—
Windows® 8.1 *7	●	●	—
Microsoft® Windows Server® 2019	●	●	●
Microsoft® Windows Server® 2016	●	●	●
Microsoft® Windows Server® 2012 R2	●	●	●
Microsoft® Windows Server® 2012	●	●	●

*5. Embedded システムでの動作は保証しておりません。

*6. Windows® 10 Professional、Enterprise（2019 LTSC/2016 LTSC を含む）で動作保証しております。

*7. Windows® 8.1 Professional、Enterprise で動作保証しております。

Fig. 5 対応OS

用形式 (G20) で保存。	パソコン上に保存されたプロジェクトデータと、
※専用バイナリフォーマットなため、改ざんが困難。	GOT 内のプロジェクトデータに差異がないか確認する事が可能。
② 時刻同期	③ バックアップ／リストア
各種ログに使用する時刻データは SNTP サーバまたはシーケンサと同期することが可能。正確な時刻で各種ログを残すことが可能。	GOT 内のプロジェクトデータを SD カード／USB メモリへバックアップし、機材交換時等は SD カード／USB メモリからリストアすることが可能。
③ エビデンスの表示・印刷	さらに、接続先のシーケンサのプロジェクトデータも、GOT に装着した SD カード／USB メモリでバックアップおよびリストアが可能。
操作のログなど、GOT が収集した各種情報をプリンターから印刷可能。	
GOT が情報収集	
・ GOT のレポート機能を利用して、印刷データ（エビデンス）を生成。	
・ GOT 上で印刷イメージを表示（エビデンスを確認）	
・ 選択した印刷データ（エビデンス）をプリンターから出力。	
操作記録を紙で保存可能。	
④ ログデータの退避	
各種ログデータは上位管理サーバに保存することが可能。	
データの信頼性が向上し、サーバ側でアーカイブ／リトリートも可能。	
(4) 作画データの管理	
① セキュリティ	
作画データを表示・編集できるユーザを管理可能。	
ユーザごとに表示・編集できる権限を設定可能。	
② データの同一性	

■ おわりに

データ・インテグリティ関連については、GMP 省令の改正、PIC/S のガイダンスも正式化され、今回の勉強会には製薬企業、エンジニアリング会社、装置メーカーなど 240 名の参加があり関心の高さがうかがえた。

講演後、オンライン形式での質疑応答では、26 件の質疑があった。

また、アンケートの設問に「GMP 構造設備要求比較」および「GMP 技術勉強会」でとりあげてほしいテーマについても参加者からデータ・インテグリティに関する要望が多かった。

最後に、今回、詳細に説明して下さった講師の日揮株式会社 大坂 昇 氏、三菱電機株式会社 大西 勘司 氏、一柳 克正 氏、林 和裕 氏、金田 悟 氏に、この場を借りて厚くお礼申し上げます。