

MHRA  
'GXP' Data Integrity  
Guidance and Denitions  
Rev.1 March 2018  
補足説明

改訂:2018/4/14  
初版:2018/4/1

日本QA研究会・GLP-QAP登録者 米国PDA認定システムオーデーター  
合同会社エクспロ・アソシエイツ 代表  
(株)シーエムプラス提携コンサルタント  
望月清  
E-mail: mochizuki-kiyoshi@xpro-asso.com  
URL: http://www.xpro-asso.com/

**XPRO**  
ASSOCIATES

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

説明者紹介  
望月 清 (もちづき きよし)

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ 所属 合同会社エクспロ・アソシエイツ 代表
- ◆ 資格 米国PDA認定コンピュータシステムオーデーター 2003年  
日本QA研究会 GLP-QAプロフェッショナル (GLP-QAP) 2007年
- ◆ コンサルティング範囲
  - コンピュータ化システムの適正管理 (CSV、電子記録電子署名、データインテグリティ等の対応)
  - 再生医療の法規制対応、細胞処理施設の適正管理、ラボの適正管理 など
- ◆ 学協会での活動
  - 米国ISPE GAMP データインテグリティ専門部会メンバー
  - 日本ISPE 無菌委員会 リスクベース環境モニタリングWGリーダー
  - 日本PDA製薬学会 無菌製品GMP委員会 微生物迅速測定WGメンバー
- ◆ 略歴
 

1973年4月	山武ハネウエル株式会社 (現アズビル株式会社) 入社
1975年～	米国ハネウエル社とDCS (分散型制御システム) を分担開発
2002年～	Part 11、CSVのコンサルティング
2009年～	微生物迅速測定装置の啓蒙普及
2014年4月	アズビル株式会社 退職
2014年11月	株式会社 シーエムプラス 提携コンサルタント
2015年4月	合同会社エクспロ・アソシエイツ 代表
- ◆ コンサルティング件数 (2002年～2017年)  
コンピュータ化システム Non-GLP (16) GLP (7) GCP (1) GMP/治験薬 (48) QMS (5) 供給者 (5)  
再生医療 (6) 細胞処理施設 (4)  
インハウスセミナー (51) 公開セミナー (120)
- ◆ データインテグリティ・FDAウォーニングレター対応実績: 2件 → 再査察 (483:0、0)
- ◆ データインテグリティ・FDA483対応実績: 1件
- ◆ FDA査察前データインテグリティ模擬査察実績: 3件 (483:0、1、0)



© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

2

## はじめに

**XPRO**  
ASSOCIATES

MHRA 'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions

- ◆ このガイダンスは
  - 内容および
  - 英語の言い回しが  
非常に難解である
- ◆ 読んだだけでは判りづらい部分を本資料にて補足する。
- ◆ 本資料は、必要に応じ**非定期にアップデートする**。
- ◆ 英国人コンサルから聞いた話し;
  - FDAのガイダンスは英文の確認、いわゆるProof Readingがなされている。だから、判りやすい
  - 一方、そのような確認がなされていないガイダンスは英文が判りづらい。例えば、、、、  
(テクニカルライティング教育を受けていない日本人の邦文もヒドイ。機械翻訳できない)

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

3

## 2.4 適用範囲

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ 医療機器には適用されない
- 補足説明  
このガイダンスは、英国MHRAのGXP規制範囲を適用範囲としている。  
ただし、医療機器は適用範囲外としている。  
適用範囲外であっても、参考になる考え方は活用するとよい。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

4

## 5.1 システムとプロセスの設計

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Reconciliation of controlled print-outs.  
管理されたプリントアウトの帳尻あわせ

### ■補足説明

原文は言葉足らずであるが、以下のようなことを言いたいのかかもしれない。

- ◆ ブランク書式を現場で勝手にコピーできると、不都合な記録を破棄し新たなブランク書式に都合のよい記録を記載、つまりデータ改ざんできる
  - 査察においてよく指摘される
  - FDA査察におけるデータインテグリティ指摘のNo.6
  - PMDAも指摘
- ◆ したがって、ブランク書式は
  - 現場で勝手にコピーできないよう管理し
  - 発行数と回収数の帳尻あわせをおこなうこと

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

5

## 6.2 生データ

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Raw data is defined as the original record (data) which can be described as the first-capture of information, whether recorded on paper or electronically. Information that is originally captured in a dynamic state should remain available in that state.

生データは、紙であれ電子であれ、最初に収集した情報であるオリジナル記録(データ)であると定義される。動的な状態で収集された情報は、その状態で維持すること。

### ■補足説明

- ◆ GMPとしては、PIC/S GMP 第4章 文書化における下記規定に従うのがよい。
  - 少なくとも、品質判定に用いる全てのデータを生データと規定すること
  - 生データとなる電子記録を規定すること
- ◆ GMP事例集(2013年版 GMP20-5)における下記定義はPIC/S GMPIにおける上記の定義と整合している
  - 最終結果を得るために使用した元となるデータ
  - 最終結果を得るに至った過程を含む記録
  - 最終結果を検証することができるもの

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

6

## 6.13 監査証跡 脚注1

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ It is expected that GMP facilities with industrial automation and control equipment/systems such as programmable logic controllers should be able to demonstrate working towards system upgrades with individual login and audit trails (reference: Art 23 of Directive 2001/83/EC).  
産業オートメーション、プログラマブルロジックコントローラ(PLC)のような制御機器/システムを持つGMP施設は、個人別のログインおよび監査証跡ができるようなシステムへアップグレードしようとしていることを実証することが期待されている。
- 補足説明
  - ◆ 欧州指令Directive 2001/83/ECの23項は、「科学的方法で製造し検査すること」と規定している。
  - ◆ 欧州指令が個人別ログインや監査証跡をPLCに求めているわけではない。
  - ◆ PLCを利用した製造装置が監査証跡機能を持つことは大変難しい。監査証跡機能がなくてもデータインテグリティを保証できるような方策を講じるのが重要である。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

7

## 6.14 電子署名

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ How the act of 'signing' is recorded within the system so that it cannot be altered or manipulated without invalidating the signature or status of the entry.  
どのように「署名」行為をシステムに記録すれば、署名[された記録]を変更したり操作しようとしたときに、署名または入力状態を無効にすることができるか。
- 補足説明
  - ◆ 我が国の電子署名法では以下の二つを要件としている。
    - ①本人性の確認 ②非改ざん性の確認
  - ◆ 本条文では、上記②をどの様実現するかを問うている。  
つまり、電子署名を改ざんした場合にそれが判るようにしろということである。
  - ◆ 暗号化技術を使用したいわゆる「デジタル署名」がその回答の一つである。  
本ガイダンスに記載されているAdvanced Electric Signatures(高度電子署名)はこのデジタル署名相当のものを指していると思われる。
  - ◆ デジタル署名の例  
下記リンクの「MHRAのGMPデータインテグリティガイダンス意識」はデジタル署名されている。コメントなど追記すると「署名後に変更された」と表示される。  
[http://www.it-asso.com/gxp/files/MHRA%20DataIntegrity%20Guide\\_v1.1\\_J\\_150712a\\_D-Signed.pdf](http://www.it-asso.com/gxp/files/MHRA%20DataIntegrity%20Guide_v1.1_J_150712a_D-Signed.pdf)

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

8

## 6.16 ユーザアクセスと システム管理者の役割

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Access controls should be applied to both the operating system and application levels. Individual login at operating system level may not be required if appropriate controls are in place to ensure data integrity (e.g. no modification, deletion or creation of data outside the application is possible). **アクセス制限はOSおよびアプリの両方で実施すべきである。しかし、アプリからでないとデータの変更、削除、生成ができないようになっているのなら、OSにおける個人別ログインはなくてよい。**
- 補足説明
  - ◆ エクスプローラ等のOS機能により誰でもデータの差し替え、削除などができると、査察指摘を受ける
  - ◆ リレーショナルデータベース構造とすること等により、OS機能によるデータの差し替え、削除などを保護することができる。このようにできている場合；
    - アプリにおいてデータの変更、削除、生成の権制限をしていれば
    - OSは共通ログインでよい
    - **ただし、時刻(時計)の調整はGXP業務に責任がないシステム管理者に限定する必要がある**

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

9

## 6.16 ユーザアクセスと システム管理者の役割

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Increased data review is likely to be required for hybrid systems because they are vulnerable to non-attributable data changes. **ハイブリッドシステムは、帰属の不明瞭なデータ変更が起きやすいことから、データレビューの回数を増やす必要があるかもしれない。**
- 補足説明
  - ◆ 「ハイブリッドシステムは、帰属の不明瞭なデータ変更が起きやすい」とのことだが、GMPIにおいてはそのような場面を思いつかない。
  - ◆ GMPIにおけるルーチンのデータレビューにおいて、紙の記録とそのもとになっている電子記録を確認すれば問題はないと思われる。
  - ◆ ダイナミック・レコードの場合、電子記録が生データとなるので、紙と電子の両方をレビューする必要がある。
    - 電子記録をレビューしていないと、FDA査察では指摘を受ける。
  - ◆ 「帰属の不明瞭なデータ変更が起きやすい」と言っているのは、GMPの場合ではないかもしれない。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

10

## 6.16 ユーザアクセスと システム管理者の役割 脚注2

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ It is expected that GMP facilities with industrial automation and control equipment/systems such as programmable logic controllers should be able to demonstrate working towards system upgrades with individual login and audit trails (reference: Art 23 of Directive 2001/83/EC).  
産業オートメーション、プログラマブルロジックコントローラ(PLC)のような制御機器/システムを持つGMP施設は、個人別のログインおよび監査証跡ができるようなシステムへアップグレードしようとしていることを実証することが期待されている。
- 補足説明
- ◆ 欧州指令Directive 2001/83/ECの23項は、「科学的方法で製造し検査すること」と規定している。
- ◆ 欧州指令が個人別ログインや監査証跡をPLCに求めているわけではない。
- ◆ PLCを利用した製造装置が監査証跡機能を持つことは大変難しい。監査証跡機能がなくてもデータインテグリティを保証できるような方策を講じるのが重要である。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

11

### 6.17.1 アーカイブ

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Where migration with full original data functionality is not technically possible, options should be assessed based on risk and the importance of the data over time.  
オリジナルデータの機能を完全に移行することが技術的に不可能な場合、将来にわたるデータのリスクと重要性に基づいて選択肢を評価すること。
- 補足説明
- ◆ この評価は、システム退役に伴うリタイアメント計画を策定するなかで実施する。
- ◆ 選択肢として以下のようなものがある
  - ① 他システムへのデータ移行
  - ② 仮想化環境によるシステム機能維持
  - ③ タイムカプセル方式によるハード/ソフトの維持
  - ④ 紙やPDFなど、スタティック・レコードヘダウングレード
- ◆ リタイアメント計画は、CSV(コンピュータ化システムバリデーション)ライフサイクルにおける最後のCSV活動である。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

12

## 6.17.2 バックアップ

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Backup and recovery processes should be validated and periodically tested. Each back up should be verified to ensure that it has functioned correctly e.g. by confirming that the data size transferred matches that of the original record.

**バックアップとリストアのプロセスはバリデートし、定期的にテストすること。個々のバックアップが正しくとられたことを検証すること。**例えば、バックアップのデータサイズがオリジナル・レコードと同じであることを確認する。

### ■補足説明

- ◆ 「定期的にテストすること」を「定期的にバックアップをリストアすること」と解釈すべきではない。
  - バックアップ/リストア機能はシステム導入時にバリデートする
  - ソフトウェアを変更しない限り、この機能の定期的バリデーションは不要
- ◆ 一方、バックアップには手順、機器やバックアップ媒体のハードが必要であり、手順やハードは劣化するのでバックアッププロセスのテストが必要である。
- ◆ 従って「個々のバックアップが正しくとられたことを検証せよ」と記載している。
- ◆ 「定期的にテストすること」は「バックアッププロセスを定期的にテストすること」と解釈すべきである。
  - 運用段階において、本番機にテスト目的でバックアップをリストアしないこと

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

13

## バックアップの定期リストアテストは危険かつ無意味

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ 本番機へのバックアップ定期リストアテストは；
  - 大変危険な行為である
    - ◇ 理由
      - ✓ 予見できなかった理由によりバックアップをリストアできないと、全てのデータを失う
        - ・ 本番機のデータは破壊される
        - ・ バックアップは使い物にならない
  - 無意味な行為である
    - ◇ 理由
      - ✓ リストアに必要なハードウェアが劣化・故障している場合
        - ・ 障害が発生しバックアップをリストアしようとしてもリストアできない
      - ✓ しかし、劣化・故障している部分を修復すれば
        - ・ バックアップをリストアできる  
(危険を犯して予防保全する意味はない)
      - ✓ 障害が発生した原因調査はGMPとして実施するのでそれなりに時間を要するので、リストアに必要なハードウェアの劣化・故障の修復時間は問題にならない。

## GAMP 5 Appendix O9 "Backup and Restore"

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ テスト目的でバックアップを運用機にリストアすることは推奨しない。
- ◆ リストアに失敗するとデータを失ってしまう。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

15

## バックアップの定期リストアについて

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ バックアップをリストアする機能は、導入時のバリデーションで検証する
- ◆ ソフトウェアは腐らないので
  - ソフトウェアを変更しない限り、ソフトウェアのリストア機能の定期検証は不要
  - むしろ、**本番機へのリストア検証は大変危険**
    - ◇ 何らかの理由でリストアに失敗すると;
      - ✓ 本番機データは失われる
      - ✓ リストアできないバックアップデータは使い物にならない
      - ✓ つまり、**すべてを失う**
- ◆ バックアップをリストアするハードウェアが劣化/故障している可能性がある。
  - 劣化/故障している場合、障害復旧のリストアができないが
  - 劣化/故障しているハードウェアを修理すれば、リストアできる
  - バックアップを正常に取得できている保証があれば;
    - 大きなリスクを犯して、本番機へのリストア検証を行う必然性はない
- ◆ 上記を理解していない査察官やオーディタが、バックアップの定期リストア検証を強く求めることがある
- ◆ そのような査察官やオーディタへの回答方法:
  - 「システムバージョンアップを行う場合に、ベンダーに検証してもらいます」
  - これは、バージョンアップ後もアーカイブがリトリブできることの検証につながる

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

16



## バックアッププロセスの定期テスト

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ バックアッププロセスには以下が必要
  - ①ソフトウェア ②ハードウェア ③バックアップ媒体 ④手順
- ◆ ①ソフトウェアは腐らないので、ソフトウェアを変更しない限りソフトウェアに関する定期テストは不要
- ◆ 自動バックアップの場合：
  - ④手順は不要なので④手順の定期テストは不要
  - バックアップ作成と検証を自動で行っているのであれば、②ハードウェアと③バックアップ媒体の定期テストは不要
  - このようになっていれば、バックアッププロセスの定期テストは不要  
(このような動作モードを持つバックアップソフトは多い)
- ◆ 上記のようにない場合
  - バックアッププロセスの定期テストはリスクベースでの実施となる
  - 例えば、バックアップ媒体はSDDで、平日は差分バックアップ、週末にフルバックアップ、フルバックアップは3世代残す、というような運用をしている場合、テスト頻度はどの程度が妥当であろうか、、、、
- ◆ 本ガイドランスには述べられていないが、**合理的なバックアップ頻度の設定の方が重要**である。これは、**FDA査察で指摘**されることがある。
  - 年1回のバックアップと週1回のバックアップのリスクを比べてみると判りやすい(バックアップから次のバックアップまでに生成されるデータは、障害発生により失われることがある)

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

17

## 6.17.2 バックアップ

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ Backups for recovery purposes do not replace the need for the long term, retention of data and metadata in its final form for the purposes of verification of the process or activity.

障害復旧/災害復旧を目的としたバックアップがあっても、データやメタデータを最終的な形式で長期保管する必要がある。それは、プロセスや活動を検証するためである。

### ■補足説明

- ◆ バックアップとアーカイブは目的が異なるといっている。
- ◆ バックアップは、障害復旧や災害復旧を目的としている一時的なものである。
- ◆ 一方、アーカイブはデータの長期保管を目的としている
- ◆ システム本体にデータを維持し続ける場合は、システム外部にアーカイブをとる必要はない。
- ◆ バックアップは必須だが、アーカイブは必要時行うものであり必須要件ではない。

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.


18



**★★★★ ご参考 ★★★★★**

- ◆ **ファームテックジャパン**
  - **データインテグリティ実務対応の留意点**  
2017年12月号～2018年2月号
  - **FDA483に学ぶデータインテグリティ実務対応**  
2017年6月別冊 インターフェックス特集  
<https://ptj.jiho.jp/article/128220>
  - **コンピュータ化システムのデータインテグリティ対応**  
2015年8月号～11月号
- ◆ **WEB連載「ラボにおけるERESとCSV」** 2014/12～  
[http://www.gmp-platform.com/topics\\_detail2/id=58](http://www.gmp-platform.com/topics_detail2/id=58)
- **FDA483におけるデータインテグリティ指摘** 2017/7～
- ◆ **データインテグリティ広場**  
<http://www.it-asso.com/gxp/dataintegrity.html>  
(データインテグリティ情報ポータル)
- ◆ **GxPコンピュータ広場**  
<http://www.it-asso.com/gxp/>  
(規制ライブラリー 公開セミナー案内 割引券つき)
- ◆ **Xpro Associates**  
<http://www.xpro-asso.com/>
  - **コンサルティング**
  - **プライベートセミナー (インハウスセミナー)**

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved. 19



**WEB連載**  
**「ラボにおけるERESとCSV」**

[http://www.gmp-platform.com/topics\\_detail2/id=58](http://www.gmp-platform.com/topics_detail2/id=58)

➢ 第1回～	ERES、生データ、CSV、リスクマネジメント	2015/1
➢ 第12回	PIC/SとFDAのデータインテグリティ指摘	2015/12
➢ 第13回	MHRAのデータインテグリティガイダンス	2016/1
➢ 第14回	データインテグリティ指摘への対応	2016/2
➢ 第15回	HPLC試し打ち査察指摘への対応	2016/3
➢ 第16回～	WHOのデータインテグリティガイダンス	2016/4～
➢ 第19回～	FDAのデータインテグリティガイダンス	2016/7～
➢ 第23回～	PIC/Sのデータインテグリティガイダンス	2016/11～
➢ 第29回～	データインテグリティの是正 ウォーニングレターにおける常とう句	2017/5
➢ 第31回～	FDAのデータインテグリティ国内指摘の解説	2017/7～

■セミナー案内  
<http://www.it-asso.com/gxp/seminar.html>

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved. 20

## ご安全に

**XPRO**  
ASSOCIATES



早めの対応をお勧めします

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

21

## コンサルティング メニューご紹介

**XPRO**  
ASSOCIATES

1. インハウスセミナー(プライベートセミナー)
  - テキスト: 電子ファイルでご提供
  - 受講者数: 制限なし
  - 1日コース: ミニコンサルテーション付き
  - 半日コース: ディスカッション付き
2. GAP分析支援(ラボ)
  - **160項目のGAP分析シート**を使用  
(FDAの483指摘を全てカバー)
3. GAP分析支援(製造)
  - 対象装置の絞り込み
  - **80項目のGAP分析シート**を使用  
(FDAの483指摘を全てカバー)
4. 模擬査察
5. FDA 483対応支援
6. FDA ウォーニングレター対応支援

◆ 詳細はWEBページ

<http://www.xpro-asso.com/csvdiv/datainteg-pkg.html>

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved.

22

## ラボのGAP分析 キーマントレーニング(速習)

**XPRO**  
ASSOCIATES

- ◆ ラボにおけるデータインテグリティGAP分析を以下の手順でキーマンにトレーニングします。
  1. **GAP分析シート(160設問)**を事前送付: 弊社  
(FDAの483指摘を全てカバー)
  2. 主要機器のGAPを自己分析: キーマン
  3. 訪問トレーニング/コンサルティング
    - GAP分析の質疑応答
    - 実機確認とディスカッション
    - 是正方法の質疑応答
    - その他のご要望事項
- ◆ 前提条件
  - キーマンは弊社のデータインテグリティ標準テキストによる教育を受けていること
    - ✓ セミナー会社主催の弊社公開セミナー受講者 もしくは  
<http://www.it-asso.com/gxp/seminar.html>
    - ✓ 顧客サイトで実施する弊社プライベートセミナー受講者  
<http://www.xpro-asso.com/csvdiv/datainteg-pkg.html#inhouse>  
(インハウスセミナー受講者)

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved. 23

## コンサルティングの例

**XPRO**  
ASSOCIATES

1. データインテグリティ集合教育
2. QCラボの対応
  - ① 主要機器の机上GAP分析
    - ◆ **160項目のチェックリスト**を使用 (FDAの483指摘を全てカバー)
    - ◆ 参加者: QC担当者
  - ② GAPを実地調査
  - ③ 残りの機器をQCが自主GAP分析  
(ラボはデータ信頼性確保の意識が高いので、自主対応できるようになる)
  - ④ 自主GAP分析結果のレビューと質疑応答
3. 製造機器の対応
  - 参加者: 機器導入者(工務、技術、エンジニアなど)+製造実務者
  - ① GAP分析対応機器の絞り込み
  - ② 絞りこんだ機器に対し実地調査とGAP分析
    - ◆ **80項目のチェックリスト**を使用 (FDAの483指摘を全てカバー)
  - ③ GAP是正の協議
- ◆ 製造機器の特徴
  - ラボ機器に比べると、メーカーのERES対応意識が低い
  - 製造現場および機器導入部門とも、QCラボに比べるとERES対応意識が低い  
(データ信頼性確保の意識も低い)
  - 査察においてデータインテグリティ確認があると、説明できずパニックに陥る  
(適切に説明すればセーフになるのに、指摘されてしまう)

© Xpro Associates, LLC All Rights Reserved. 24