

## Technical Report

# LabSolutions レポートセットを活用した Data Integrity (データの完全性) への対応

LabSolutions DB/CS report set for data integrity compliance

菊本 守<sup>1</sup>

### Abstract:

分析データに関する最近のトピックスとして、データの改ざんや差し替えなどによるデータインテグリティ (Data Integrity: データの完全性) の欠落があります。その原因は、意図的であれ偶発的であれ、多くの場合は誤った操作によって引き起こされていることから、分析ラボにおいてはデータの完全性をいかに確保するかが喫緊の課題となっています。

LabSolutions DB/CS ver. 6.50 は、従来から搭載されている高度なセキュリティ機能に加え、新搭載のレポートセット機能により、ソフトウェア操作の「見える化」を実現。分析ラボで求められる分析データの信頼性を確保するとともに、各種結果の確認業務に要する時間を1/2 ~ 1/3に短縮することができます。

**Keywords:** データインテグリティ、Data Integrity、データの完全性、レポートセット

## 1. データの改ざん

分析データに関する最近のトピックスとして、データの改ざんや差し替えなどによるデータインテグリティ (Data Integrity: データの完全性) の欠落があります。その原因は、意図的であれ偶発的であれ、多くの場合は誤った操作によって引き起こされていることから、分析ラボにおいては、データの完全性をいかに確保するのが喫緊の課題となっています。

## 2. エイブル・ラボラトリーズ社の詐欺事件

FDA (米国食品医薬品局) は、データインテグリティに関連した Warning Letter や Form FDA 483 を数多く発行していますが、その引き金となったのは、ジェネリック医薬品メーカーの Able Laboratories 社 (エイブル・ラボラトリーズ: 米国ニュージャージー州) の詐欺事件だといわれています。同社は2005年にFDAの査察を受けましたが、その結果、分析ラボにおいて紙のデータと電子データとの間に不一致が見つかったほか、規格外試験結果に対する調査も未実施であったことなどが発覚。これを受け、同社は、出荷の停止、全製品の回収、製造停止の措置を取り、加えて7つの後発品申請を取り下げました。さらに、同年10月には破産申請の提出に至り、同年末にはサン・ファーマ社へ売却。会長とCEOは辞任、また、責任者4名が罪に問われました<sup>1)、2)、3)</sup>。

## 3. Form FDA 483

上記のエイブル・ラボラトリーズ社に対し、FDAはForm FDA 483を発行しており、これはFDAのWebサイトに公開されています<sup>1)</sup>。

それによれば、OBSERVATION 1として、  
OBSERVATION 1

(略) The Quality Unit failed to: review electronic data as part of batch release, review computer audit trails in the Waters Empower Data Acquisition System and provide adequate training to analytical chemists. (略)

との記述があり、これより、クロマトグラフィデータシステムが指摘対象に挙がっていることがわかります。

また、上記以外には、

- OOS results were substituted with passing results by Analysts and Supervisors.
- Changed chromatogram headers by cutting and pasting, so during review all sample injections would appear to be in sequence (略) .

との記述があり、ここには、

- 規格外試験の結果が合格している結果と差し替えられていた。
- クロマトグラムのヘッダーがカット&ペーストによって変更されていた。

との指摘がなされています。

## 4. FDAの対応

ECA<sup>4)</sup>のGMP News<sup>5)</sup>によれば、上記の事件を受けてFDAがとった対応について以下のように述べています:

Triggered by the cases of fraud at Able Laboratories in 2005, the requirements for audits of data integrity during FDA Pre-Approval inspections have been set in the Compliance Programme Guide (CPG) 7346.832. Moreover, FDA's inspectors have been explicitly trained on computer systems and the data they contain.

Table 1 FDA指摘事項の分類と対策

分類	内容	指摘例	対策
1	基本的な認識不足の問題	・紙の試験結果は、すべての分析データを含んでいない	・規制の要件を正しく解釈する
2	機能欠如や設定不足と利用面での指摘	・オーディットトレイル機能がない ・ログインIDとパスワードを共用している ・データの削除をユーザー権限で制限していない	・規制対応可能なシステムに更新する ・システムに適切な設定を行う
3	試験業務の信頼性への指摘	・許容される結果が得られるまで再試験を繰り返している ・規格外 (OOS) のデータは未調査・未報告	・不正操作が行われていないことを確認する

《意訳》2005年のエイブル・ラボラトリーズ社の詐欺事件が引き金となり、データインテグリティが監査要件として承認前審査に関するコンプライアンス・プログラム・ガイダンス・マニュアルに加えられた。また、FDAの査察官は、コンピュータ・システムおよびそのデータインテグリティに対するトレーニングを受講することになった。

FDA 査察に関し、データインテグリティに注目が集まっている現在では、「分析結果に対する不正操作は行っていない」という証拠を提示することに重点が移っており、査察側のこのような姿勢は、まさに「疑わしきは罰せよ」というアプローチ法であり、従来の査察とは大きく異なっているとされています<sup>6)</sup>。

## 5. FDA指摘の分類と対策

データインテグリティに関連するFDAの指摘は数多くありますが、大別するとTable 1のようになります。分類1は、基本的な認識不足からくる問題であり、これに対しては規制の要件を正しく解釈することが求められます。分類2は、機能欠如や設定不足と利用面での指摘であり、これに対しては、規制対応可能なシステムに更新する、あるいはシステムに適切な設定を行うことが求められます。分類3は、試験業務の信頼性への指摘であり、これに対しては、不正操作が行われていないことを確認することが求められます。

## 6. INPUTとOUTPUTとの関係

ここでは、HPLC分析を例にして、データインテグリティの観点から現行の運用には何が足りないのかを考えてみることにしましょう。Fig. 1の前提条件のように、ログインIDやオーディットトレイルの設定、あるいはデータ削除の権限などのセキュリティ設定は、これまでの規制対応で実施済みである場合、現状のままでも問題ないようにみえます。しかし、通常の場合は、プリントアウトされたクロマトグラムのみを確認しており、その分析に使用した装置条件(装置パラメータ)や解析条件(データ処理パラメータ)、あるいは連続分析条件(バッチ)などについては確認しておらず、これらをクロマトレポートと共に確認することではじめて信頼性が確保できることとなります<sup>7)</sup>。

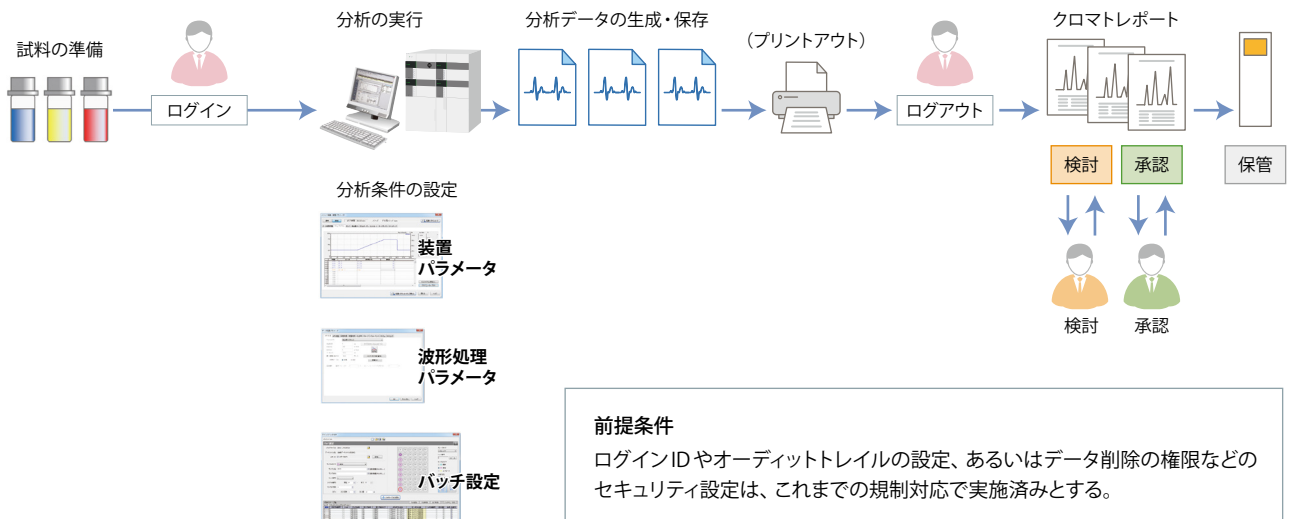


Fig. 1 HPLC分析業務のフロー図

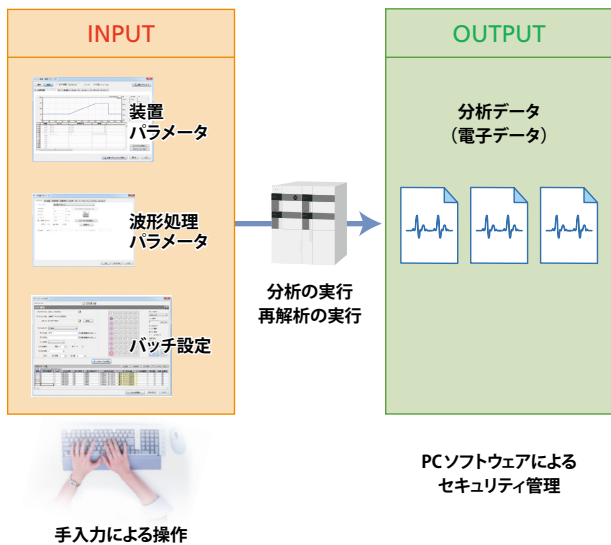


Fig. 2 HPLC分析のINPUTとOUTPUTの関係

これは、INPUTとOUTPUTの関係でとらえるとわかりやすくなります。Fig. 2のように、アウトプット（分析データ）に対してセキュリティ管理の強化を図ったとしても、インプット（分析・解析条件など）が正しくないと意味をなさないことが理解できます。コンピュータはセキュリティをかけることはできても人の悪意は判断できないため、コンピュータのセキュリティを強化しても、人の手が介在する作業（分析条件の設定作業や分析データに対する解析作業）における不正操作を防ぐことは困難といえます。

## 7. コンピュータ操作の「見える化」を図る

では、「分析結果に対する不正操作は行っていない」という証拠を提示するためには、どのような手法を採用すれば良いのでしょうか？

それはコンピュータ操作の「見える化」を図ることで可能になります。コンピュータ操作の「見える化」とは、条件設定やデータ解析など人の手が介在する作業の結果を収集して目に見える形で提示することであり、この「見える化」により、データの改ざんや差し替えなどの不正は行っていないという証拠を示すことができるようになります。

## 8. LabSolutions DB/CS レポートセット

Fig. 3のように、コンピュータ操作の「見える化」を実現したものが、LabSolutions DB/CS ver. 6.50のレポートセット機能です。レポートセットとは、バッチ（連続分析）レポート、操作ログレポート、クロマトレポートなどの各種レポートをPDF化した後、ひとつのPDFファイルとして電子的に綴じたものです。人の手が介在する操作の結果が含まれているこのレポートセットを利用すれば、ソフトウェア操作の「見える化」が実現できることから、データの改ざんや差し替えなどの不正は行っていないという証拠を示すことができるようになります。

ここでは、レポートセットの3つの特長を以下にご紹介します。

### 《特長1》

#### 一連の分析操作の「見える化」による確認作業の負担軽減と信頼性の確保

バッチ（連続分析）レポート、操作ログレポート、クロマトレポートなどの各種レポートは、新たに搭載されたレポートセット機能により、ひとつのPDFファイルとして電子的に綴じられます。ここで、バッチレポートとは、バッチスケジュールではなく、実際に行われた一連の分析とその再解析を一覧表（リスト）に記した「分析の台帳」になります。また、操作ログレポートとは、分析作業の開始から終了までの操作（および再解析時の操作）を記録した「分析（および再解析）のPC操作ログ」です。

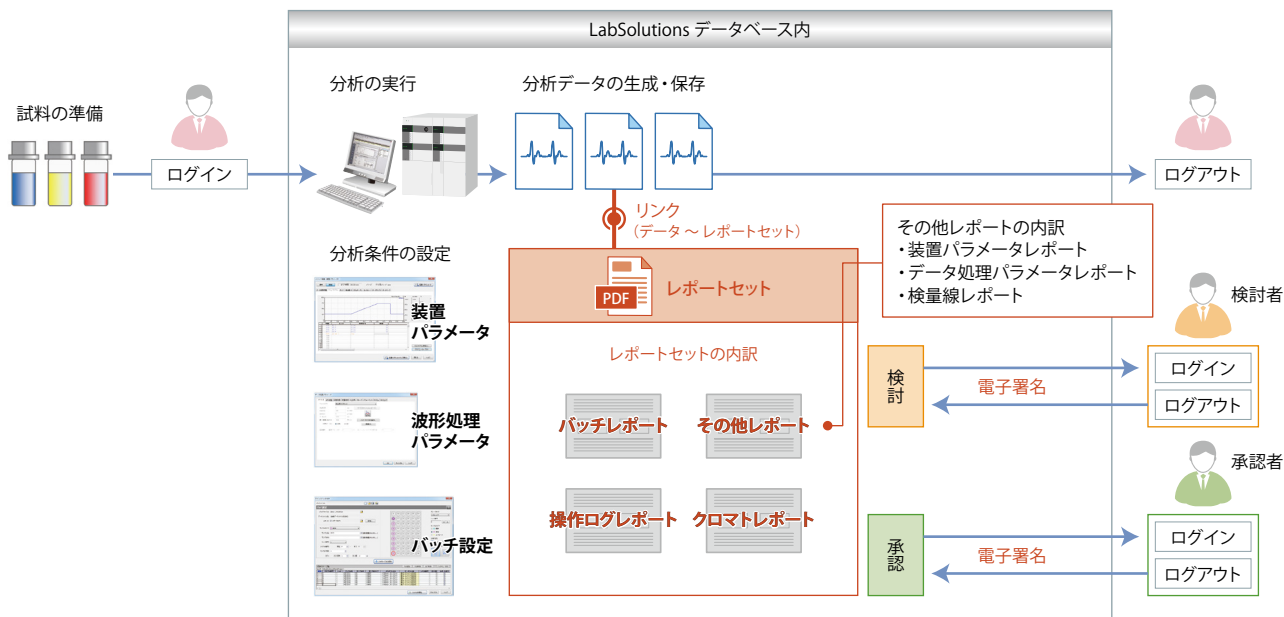


Fig. 3 LabSolutions DB/CS レポートセットを利用したデータインテグリティ対応

レポートセットには、必要な情報がひとつのPDFファイルとして綴じられていることから、一連の分析（および再解析）操作の「見える化」が可能となりました。また電子書籍と同じような感覚で、ページをめくりながら内容確認が行えるため、これまでのように、画面やタブをいくつも切り替えながら操作・設定の確認を行う必要がありません。このように、レポートセットは、確認作業の負担軽減と信頼性の確保を実現しています。

### 《特長2》

#### 一連の分析結果は自動的に改ざん防止

「見える化」の対象となった一連の分析結果（電子データ）とレポートセットの間には、電子的なリンクが生成されると共に分析結果は自動的に編集不可（ロック）の状態になります。これにより、分析結果の差し替えや破棄などの改ざんに対する抑制が可能になります。

電子的なリンクが生成されることで、レポートセットとその分析結果（電子データ）の間には、一意性が確保されることに加え、分析結果（電子データ）の検索と確認も素早く行えるようになります。

電子的なリンクが生成されることで、レポートセットとその分析結果（電子データ）の間には、一意性が確保されることに加え、分析結果（電子データ）の検索と確認も素早く行えるようになります。



### 《特長3》

#### 分析結果レポートの確認作業の電子化による業務の効率化

PDFファイルとして出力されたクロマトレポートについては、その内容を確認した証拠を残すことができます（レポート確認機能）。これは、プリントアウトの場合と同じようにクロマトレポート上の任意の場所へ記すことができます。確認し忘れの項目があった場合は、エラーを通知してレポート確認の漏れを知らせてくれる確認支援機能が備わっていますので、確実な内容確認が行えます。



確認し忘れの項目があった場合は、エラーを通知してレポート確認の漏れを知らせてくれる確認支援機能が備わっていますので、確実な内容確認が行えます。

### 参考文献

- [1] FDA. "Able Laboratories, Inc., Cranberry, NJ, FDA 483 Inspectional Observations, dated 05/02-07/01/2005". ORA FOIA Electronic Reading Room. July 6, 2005. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/ucm061813.htm>, (accessed March 7, 2016).
- [2] R. D. McDowall. Quality Assurance Implications for Computerized Systems following the Able Laboratories FDA Inspection. *Quality Assurance Journal*. 2006. Volume 10, Issue 1, p.15-p.20, doi:10.1002/qaj.357. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/qaj.357/pdf>, (accessed March 7, 2016).
- [3] FDA. "March 8, 2007: Four Managers of Now-Defunct N.J. Generic Drug Maker Admit Fraud". U.S. Department of Justice Press Release. March 8, 2007. <http://www.fda.gov/ICECI/CriminalInvestigations/ucm258236.htm>, (accessed March 7, 2016).
- [4] [http://www.gmp-compliance.org/eca\\_index.html](http://www.gmp-compliance.org/eca_index.html) (注) ECA (European Compliance Academy) は、1999年にEUで発足した非営利団体であり、製薬業界のGMPに関するトレーニングやカンファレンスを開催している。会員数は約4000名で、EUを中心に60ヶ国以上から参加がある。
- [5] ECA. "Data Integrity: New Inspection Focus of the FDA". *GMP News*. February 25, 2015. [http://www.gmp-compliance.org/enews\\_04704\\_Data-Integrity-New-Inspection-Focus-of-the-FDA.html](http://www.gmp-compliance.org/enews_04704_Data-Integrity-New-Inspection-Focus-of-the-FDA.html), (accessed March 7, 2016).
- [6] Paul Smith. "Data Integrity in the Analytical Laboratory". *Pharmaceutical Technology*. May 2, 2014. <http://www.pharmtech.com/data-integrity-analytical-laboratory>, (accessed March 7, 2016).
- [7] 番匠慶子. "第5章 3極に対応する紙データ及び電子データの運用と管理". 3極当局の指摘事例にみるラボにおけるデータ記録・管理と電子化への移行. *サイエンス&テクノロジー*, 2015年5月15日, p. 127-146.

### プリントアウトが抱える問題点1

分析レポートの「印刷・まとめ・確認・保管」にかかる時間が膨大になり、業務が回らなくなる。



### プリントアウトが抱える問題点2

保管用バインダーが増えるので、格納場所がなくなる。



### プリントアウトが抱える問題点3

分析結果の差し替えや破棄の恐れがある。



Fig. 4 プリントアウトが抱える問題点

また、レポートセットに対する検討・承認作業では電子署名が利用できませんが、ここでは、元となる電子データ（分析結果）の検討・承認も併せて行えます。電子署名を利用すれば、電子署名済みレポートをプリントアウトして改めて手書き署名することが必ずしも必要ではなくなることから、ペーパーレスへの移行によりプリントアウトが抱える問題（Fig. 4参照）を解決できることに加え、各種結果の確認業務に要する時間を1/2～1/3に短縮することが可能になります。

レポートセット機能はLabSolutionsに内蔵されているため、別途バリデーションを行う必要がないことから、CSVの効率化が図れます。