

LC-MS/MSを題材とした生データ電子化運用の提案 ～データインテグリティの観点から～

演題1 GLP ラボにおける機器・システム運用の実際 (LC-MS/MSを中心として)

第10回 JBFシンポジウム

**日本QA研究会 GLP部会
シミックファーマサイエンス株式会社 草川 佳久**



一般社団法人日本QA研究会（Japan Society of Quality Assurance<JSQA>）活動目的・概要

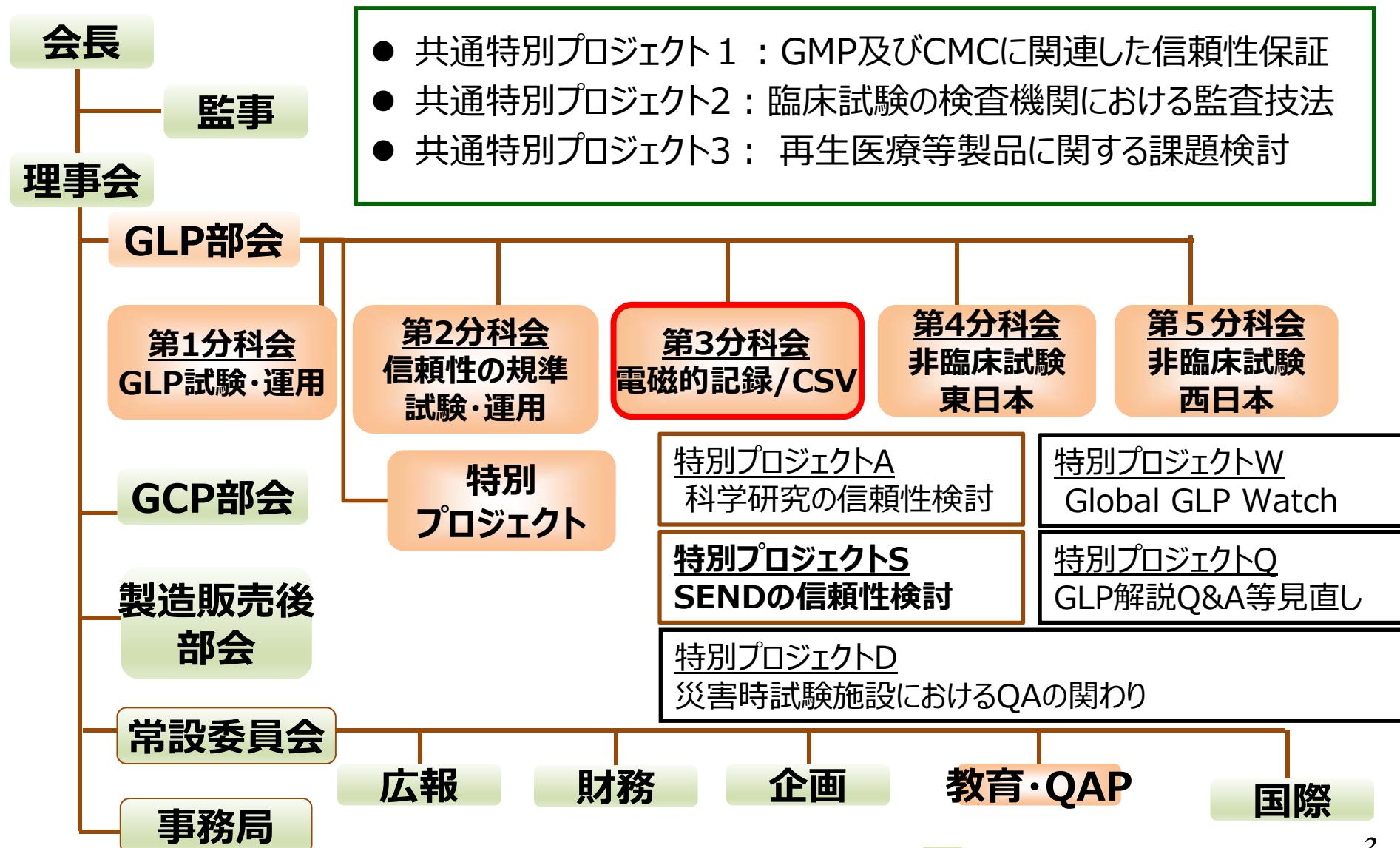
活動目的

医薬品、医療機器、再生医療等製品、農薬、化学物質等の信頼性保証に関する情報発信、人材育成及び専門的な提言を通して人々の健康と福祉の向上に貢献する

活動概要

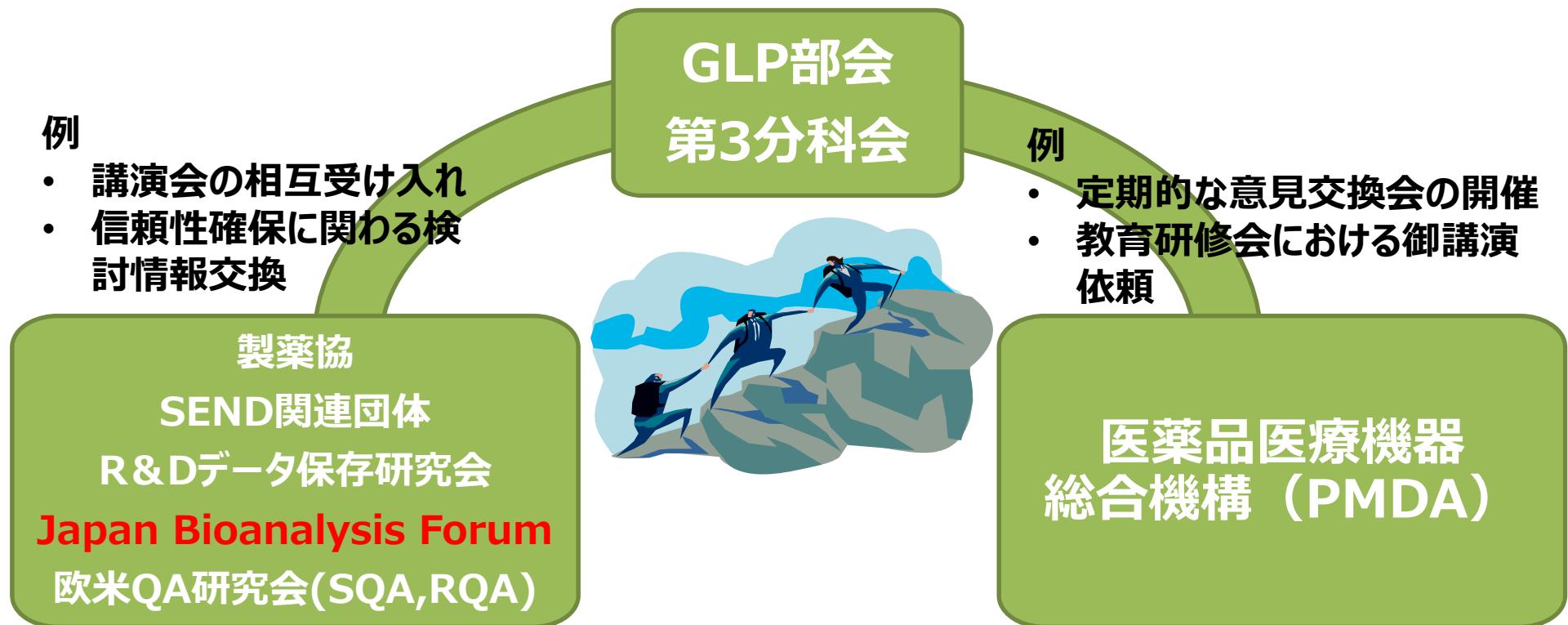
- 医薬品、医療機器、再生医療等製品、農薬、化学物質等に関する信頼性保証について検討、その成果を発表
- 信頼性保証に関する人材育成に必要な研鑽と研修の場を提供
- 国内外産官学に対し、連携と信頼関係の発展を通して、信頼性保証の専門的観点からの提言
 1. 品質及び信頼性保証に関する研究
 2. 収集情報及び研究成果に基づく資料及び成果物の発行
 3. グループ活動、講演会、教育研修講座、部会総会等の開催
 4. 関係官庁、関係団体等との連携
 5. 関係行政機関からの情報収集と会員への情報提供
 6. 海外関連団体との交流及び海外情報の収集と会員への情報提供
 7. その他、本会の目的達成に必要な事項

JSQAの組織体制



最新の活動方針・実績（GLP部会第3分科会）

業界で注目されている検討テーマをモデルケースとして連携を展開



協働により期待される効果

1. 最新情報を利用した、時代のニーズに沿った課題検討活動の推進
2. 入手情報、これに伴う研究成果の所属施設への速やかな反映

講演内容

1. システムの運用管理における提案
2. LC-MS/MSを例にしたシステム運用の実際

講演内容

1. システムの運用管理における提案
2. LC-MS/MSを例にしたシステム運用の実際

目的 | 機器・システムの運用管理手順の検討

- 2016年4月に発行されたOECD-GLP Advisory Document No.17には、GLP試験で利用される機器及びシステムは性能や使用上のリスクに応じて分類し、カテゴリ毎の適切な運用管理基準・手順を定義することの必要性が示された。
- 本ガイドへの対応として、GLP施設にて利用されている簡易な機器から、総合的システムまで広い範囲で機器・システムを分類し、運用管理を提案することを目的として検討を行った。

活動の流れ | 新しい分類方法を考える

1. 規制等の分類の確認

2. GLP施設で利用されている機器及び
コンピュータ化システムの抽出

3. GLP施設における運用情報の収集

4. システムのレベル分類を実施

5. レベルごとのシステム運用管理手順の
具体化

活動の流れ | 規制等における機器の分類の確認

・ 医薬品・医療機器改正GLP 解説（機器の範囲）

機器の範囲	主な該当機器
1. 試験検査用測定機器 多くの機器・システム が集中	① 電子天秤、pHメータ ② マイクロプレートリーダ ③ HPLC、LC-MS/MS等
2. データの収集、処理、編集、統計処理、報告等に用いるコンピュータシステム（ハードウェア及びソフトウェア）	LIMS、テレメトリーシステム、SAS、等
3. 動物用機器	動物の飼育用機器、滅菌機、洗浄機、等
4. 環境制御用機器	空気調節装置、等
5. その他試験データの信頼性に関わる設備、機器	マイクロピペット、インフュージョンポンプ、等

活動の流れ | 規制等における機器の分類の確認

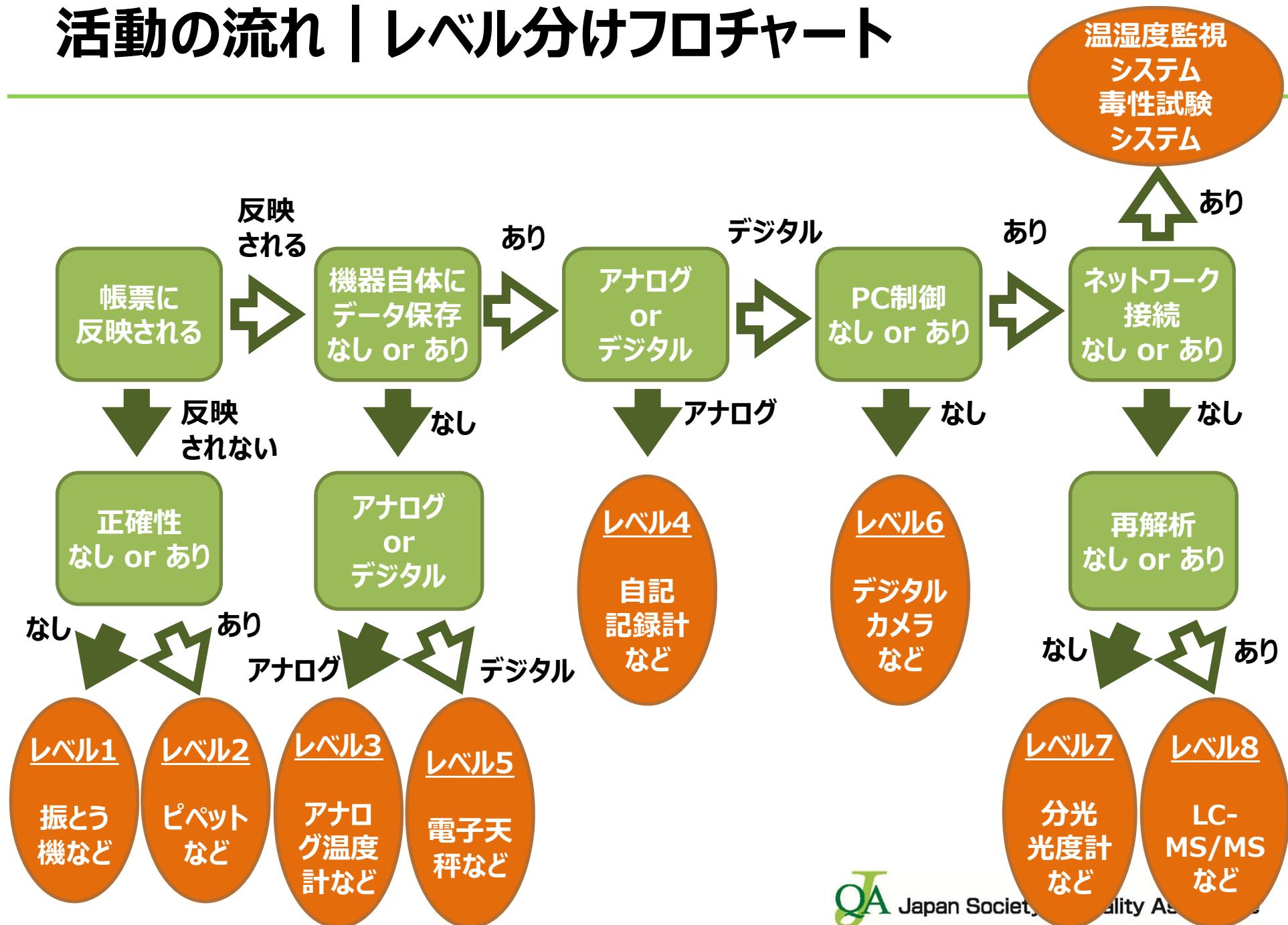
- PMDA講演時に引用されるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインにおけるソフトウェアのカテゴリ分類

カテゴリ	内容	例
1 基盤ソフト 多くの 機器・システムが 集中	カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるプラットフォーム運用環境を管理するソフトウェア	OS (windows) DBMS (Oracle) ネットワーク監視ツール
2 —	設定なし	—
3 構成設定していない ソフトウェア	既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定しないもの	市販のパッケージソフトウェア 製造設備、分析機器等に搭載されたソフトウェア
4 構成設定した ソフトウェア	ユーザの業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア プログラムを変更した場合はカテゴリ5	LIMS, MES, ERP, EDMS, データ収集システム
5 カスタムソフトウェア	業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア	内部または外部で開発された独自ITアプリケーション

活動の流れ | GLP施設における運用情報の収集

- 機器やシステムの、生データの種類、導入時の検証、使用時点検、定期点検、業者点検及びSOP作成の各項目の運用情報を検討班メンバーから収集
↓
- これらの情報を基に定義付けを行い、レベル1から8の分類を設定
↓
- レベル分けフローチャートを作成し、分類

活動の流れ | レベル分けフローチャート



結果 | レベルごとの運用方法の提案

レベル	1	2	3	4
機器の例	超音波洗浄機、顕微鏡、振盪機、スターラー、ドラフトチャンバー、ホモジナイザー、ポンプ	ストップウォッチ、ピペット、遠心機、超純水製造装置、超低温フリーザー、冷凍冷蔵庫	アナログ温度計、アナログ天秤、ノギス、光学顕微鏡	心電計、自記温湿度計（チャートあり）、フィルムカメラ
運用方法	帳票に反映されるデータがなく、機器自体がデータをもたない	帳票に反映されるデータがなく、機器自体がデータをもたない 正確性が求められる	帳票に反映されるデータがあり、機器自体がデータをもたない 正確性が求められる	帳票に反映されるデータがあり、機器自体がデータをもつ（アナログ） 正確性が求められる
生データ種類	使用したという記録	設定値、目視確認	操作後の結果、目視確認	紙の記録、フィルム、チャート紙
導入時検証	なし	業者の仕様書を確認		
使用時点検	なし	動作を確認し、記録作成		
定期点検	なし、もしくは最低限	機能確認		
業者点検	年1回程度 (性能維持を確認)			
SOP作成	使用目的、操作方法、問題発生時の連絡先	使用目的、操作方法、問題発生時の連絡先、保守点検方法	使用目的、操作方法、問題発生時の連絡先、保守点検方法	使用目的、操作方法、生データの定義（出力されるデータ）、問題発生時の連絡先、保守点検方法

結果 | レベルごとの運用方法の提案

レベル	5	6	7	8		
機器の例	pHメーター、体温計、電子温度計、電子天秤、自記温湿度計、照度計	心電計、水分測定装置、電子温湿度記録（データロガー単独）	IR, UV, テレメトリーシステム、プレートリーダー、フローサイトメーター	HPLC, LC-MS/MS, ガスクロマトグラフィーシステム		
運用方法	帳票に反映されるデータがあり、正確性が求められる。					
	機器自体がデータをもたない（電子）	機器自体がデータをもつ（電子）	機器自体がデータをもつ（PC）	機器自体がデータをもつ（PC） データの解析を行う。		
生データ種類	プリントアウト、転記 電子データ、プリントアウト					
導入時検証	業者の仕様書を確認	適格性の確認（IQ・OQ・PQ）生成されたデータに変更できないことの確認	CSV（カテゴリ3, パッケージの場合は、PQのみ）	CSV（カテゴリ3・4, パッケージの場合はPQのみ） データのセキュリティ管理が必要		
使用時点検	動作を確認し、記録作成					
定期点検	機能確認		機能確認、定期バリデーション			
業者点検	年1回程度（性能維持を確認）					
SOP作成	使用目的、操作方法、生データの定義（出力されるデータ）、問題発生時の連絡先、保守点検方法 データの取り扱い、データの運用の定義					
			再解析手順、セキュリティ、ユーザ管理、バックアップ			

まとめ

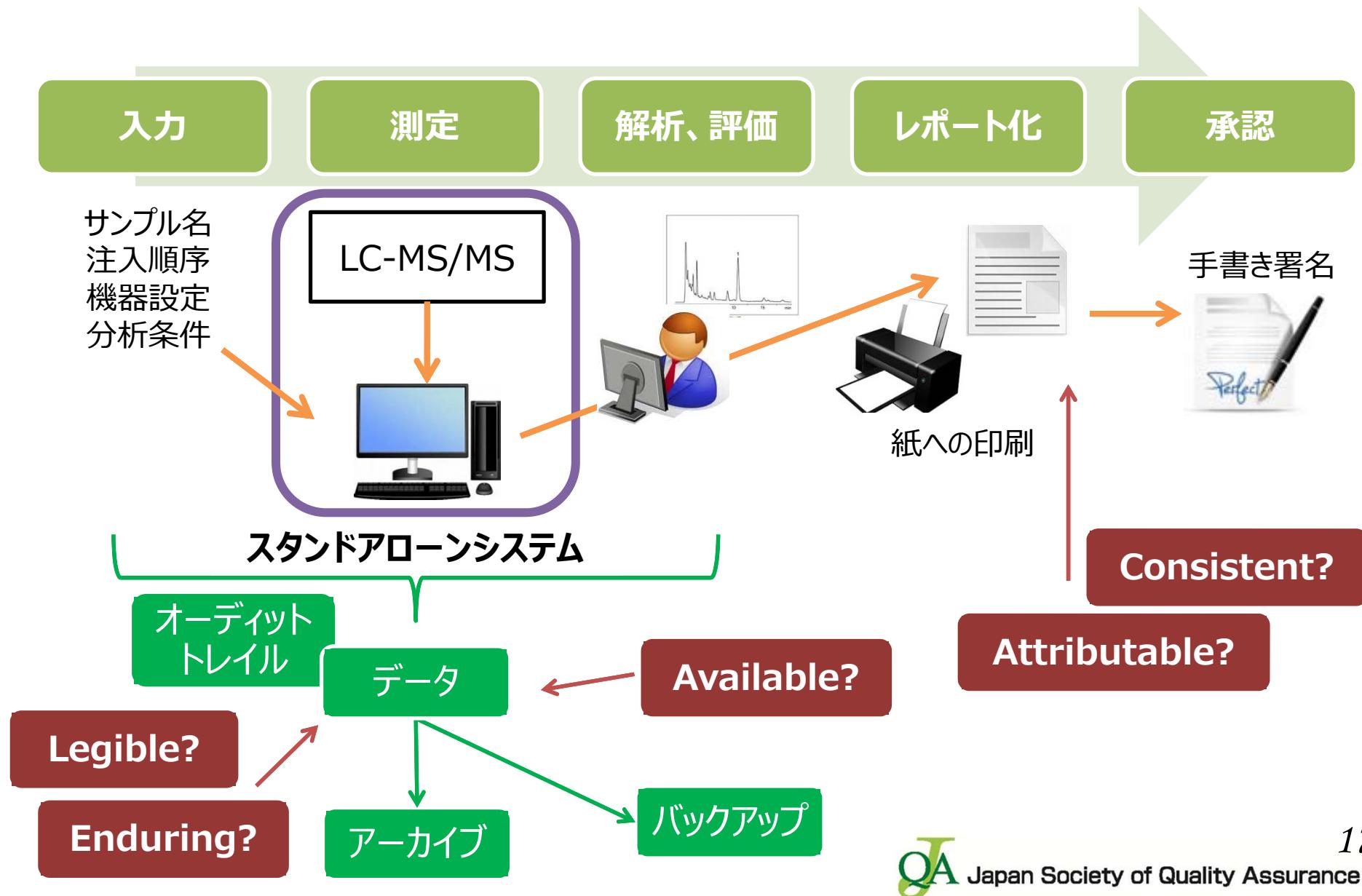
- GLPでは毒性試験法ガイドラインに従って典型的な試験が実施されることが多く、施設で保有する機器・システムの種類は限定されていた。これらを性能及びリスク等の切り口で8段階に分類した。
- 次に段階毎に、研究領域で汎用される機器・システムの運用管理の方針を、明確化した。

本検討の成果の一例として、LC-MS/MSのGLP分析における、電子データ完全性確保のための具体的運用例を紹介する。

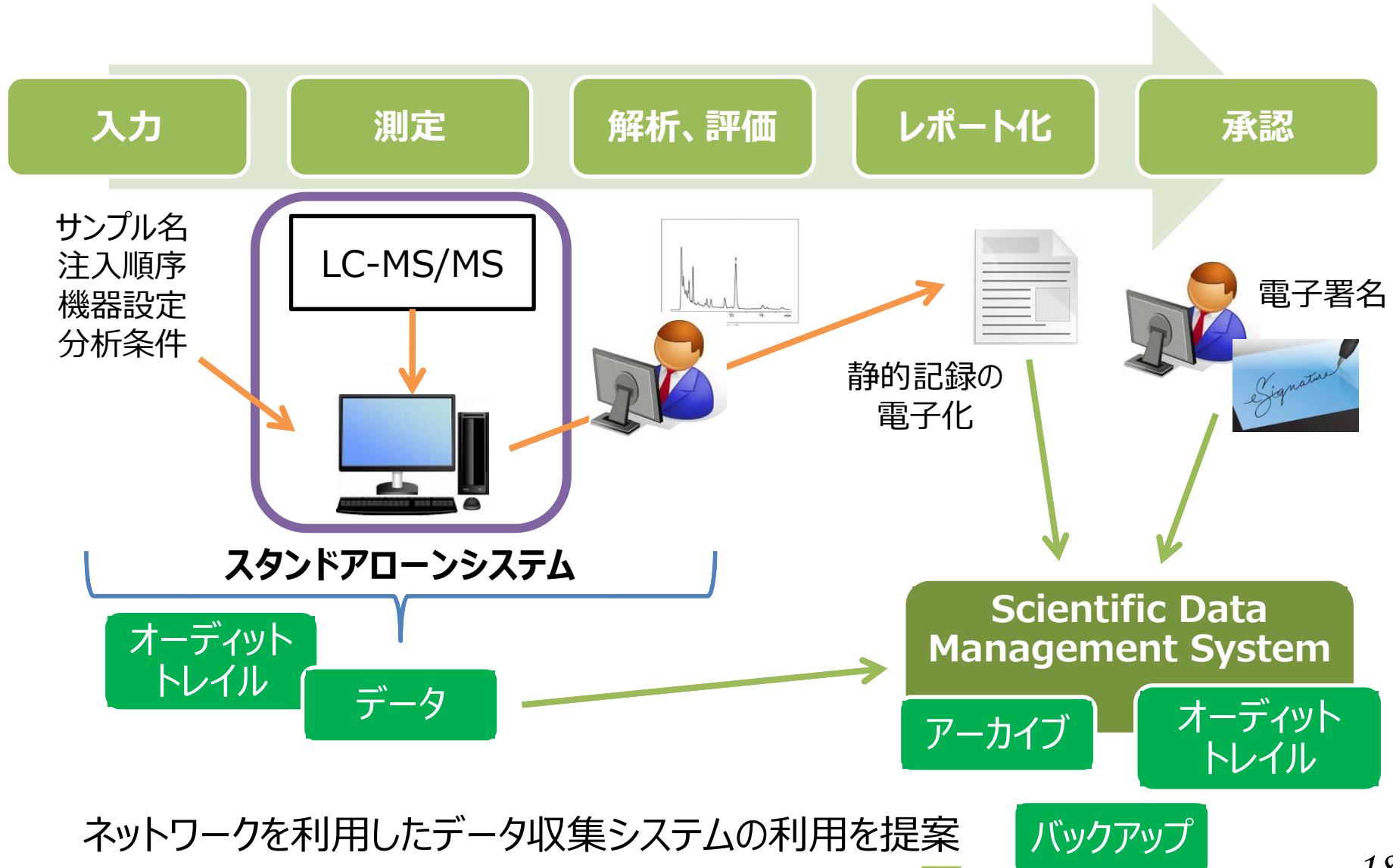
講演内容

1. システムの運用管理における提案
2. LC-MS/MSを例にしたシステム運用の実際

これまでのGLP施設による一般的な運用



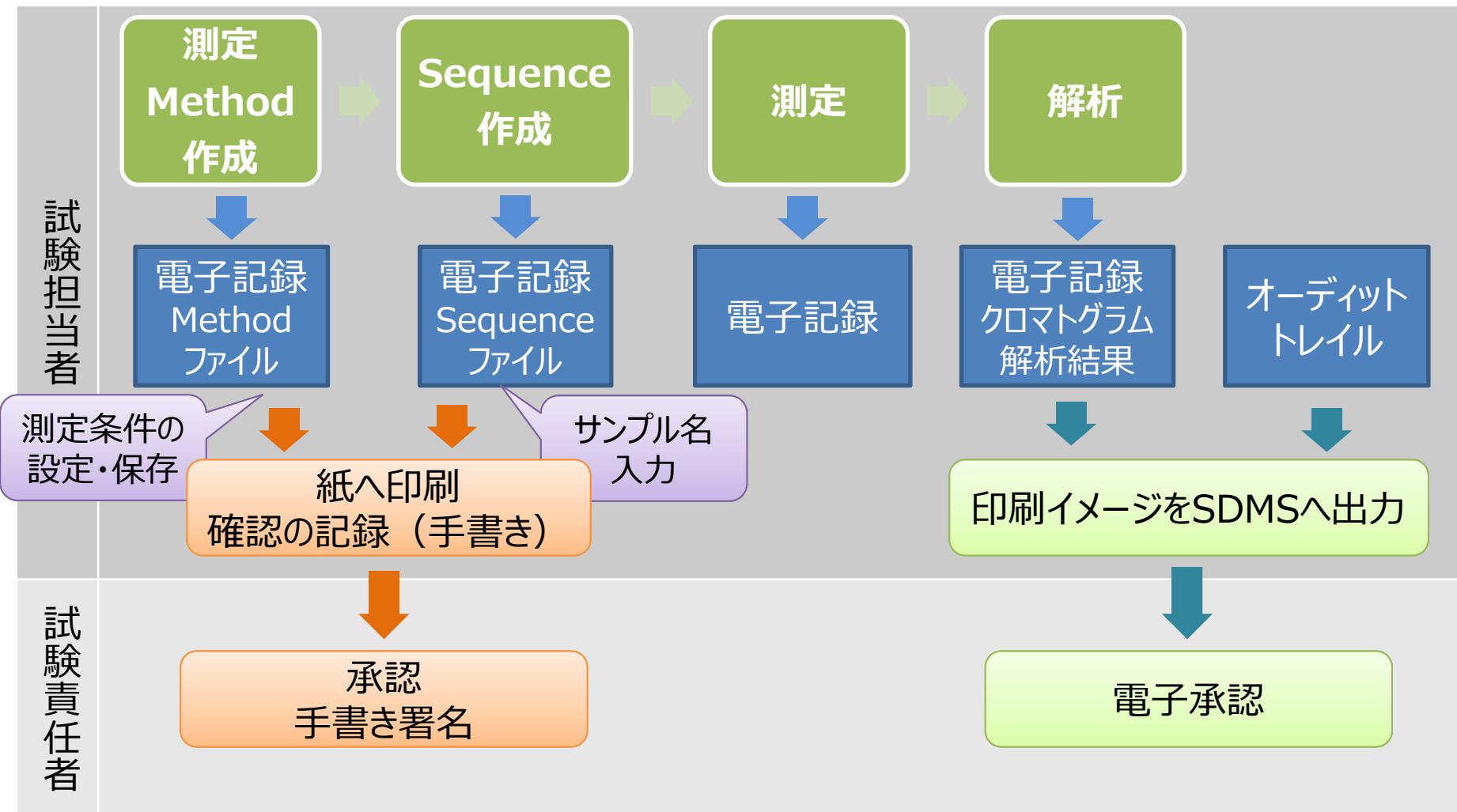
導入が進みつつある運用 (データインテグリティを補う新たな運用)



Scientific Data Management System (SDMS)

- Scientific Data Management System (SDMS) は アプリケーションに依存しない、ラボのあらゆる分析機器からの データを管理することができるデータベースプラットフォーム
- コンピュータに接続された分析機器で生成される生データ（測定データ）、解析のためのソフトウェアで処理された結果（解析結果）を、SDMSでは、測定データをデータ（ファイル）として直接取り込み、解析結果を印刷イメージ（PDF等）という形でシステムに取り込むことができる。
- 測定データ（動的記録）：
機器付属PCのデータファイルをバックアップ（アーカイブ）
- 解析結果（静的記録）：
分析レポートのイメージとデータを抽出・保存

生成されるデータのフロー



SDMSによるデータ管理のまとめ

濃度測定値
測定経緯、時間、測定者
サンプル配置 等

データファイルの
取り込み

電子記録の自動保存

分析機器

濃度波形
解析結果
監査証跡

レポートの取り込み

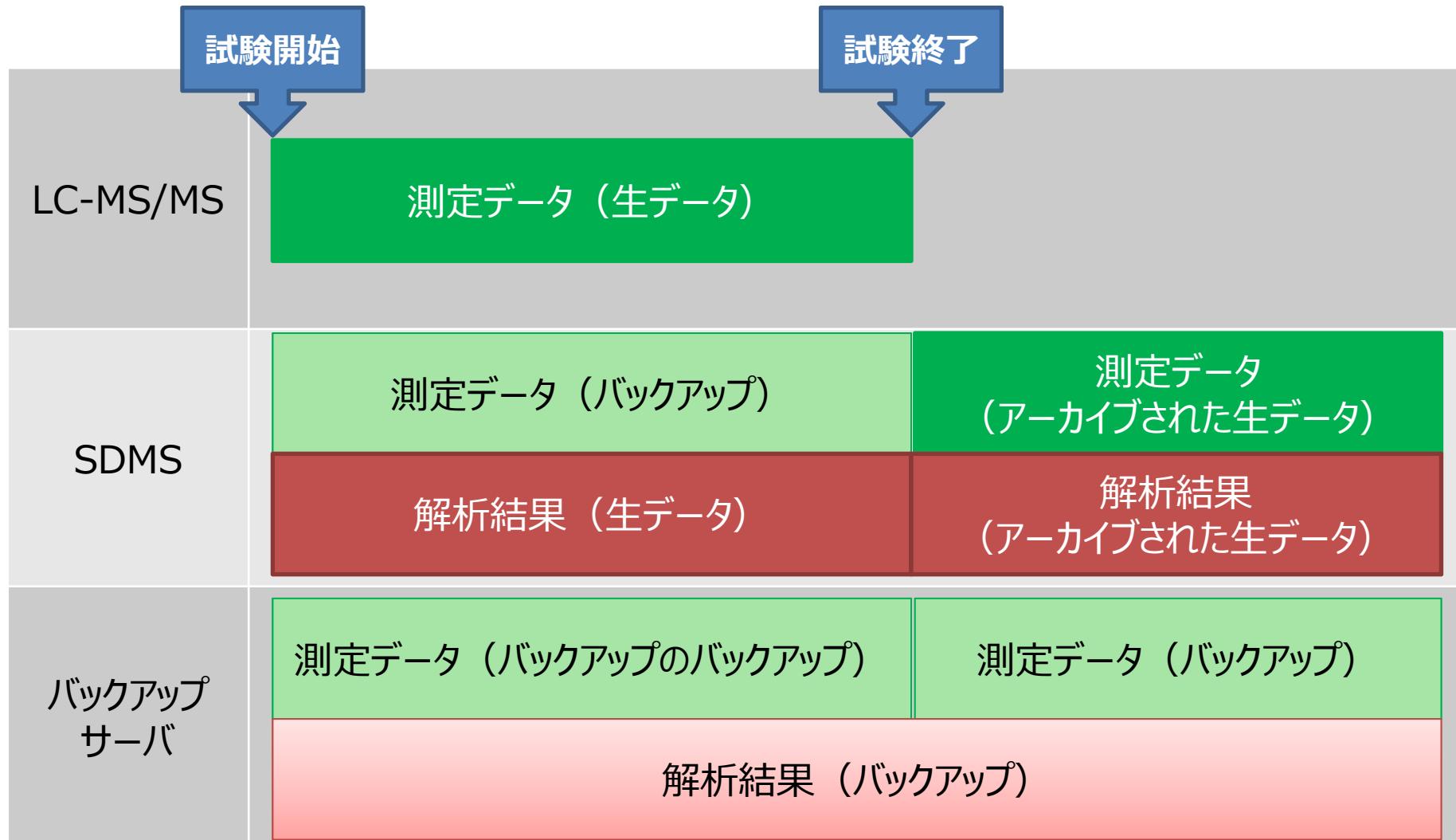
手動で印刷イメージを
取り込む



- 閲覧・検索
- コメント入力
- 電子承認
- プリントアウト



データライフサイクルを通じた生データ／バックアップの関係性



まとめ

- 国内外のERES規制に対応したデータ完全性確保のための、最近のLC-MS/MS運用例を関連ツール（SDMS）の機能を中心に説明した。
- 一方で電子データの完全性確保は機器・システム機能のみでは十分に満たされないため、非臨床GLP施設では、これを補完する仕組みを設けている。
 - データ管理体制の構築
 - 職員のトレーニング、適切なアクセス制限設定
 - データ、メタデータ／監査証跡のレビュー
 - データバックアップ、リストア
 - データの長期保存に伴う劣化防止対策
- 試験実施部門と信頼性保証部門とが各自の立場から、上記仕組みの適切性をレビューすることにより、より品質の高いDI確保の文化の醸成に寄与している。