

「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する  
電磁的記録・電子署名利用について」等  
電子規制対応への基本的な考え方 第4版

2020年3月13日

<改定履歴>

版数	発行日	改定理由
1.0	2009年3月12日	初版作成
2.0	2012年3月2日	規制状況・動向等を受け全面改定
3.0	2014年3月5日	規制状況・動向等を受け改定
4.0	2020年3月13日	規制状況・動向等を受け改定

## 目次

1. 目的 .....	4
2. はじめに .....	4
3. 本書の適用範囲 .....	4
3.1 適用範囲 .....	4
3.2 適用除外 .....	5
4. 電子化に向けた根拠法令等と ER/ES 通知の遵守 .....	5
5. 近年の動向 .....	6
5.1 Data Integrity ガイダンス .....	6
5.2 GCP ガイダンス改訂 .....	13
6. ER/ES 規制対応への基本的な考え方 .....	15
6.1 電磁的記録及び電子署名の利用と規制対応の必要性 .....	15
6.2 電磁的記録及び電子署名の利用におけるリスク .....	15
6.3 ER/ES 規制対応における考え方のポイント .....	16
6.3.1 電磁的記録の真正性 .....	16
6.3.2 電磁的記録の見読性 .....	17
6.3.3 電磁的記録の保存性 .....	18
6.3.4 電子署名 .....	18
6.3.5 ER/ES 規制対応ポリシーの策定 .....	20
6.3.6 ER/ES 規制対応ポリシーもしくは手順書において考慮すべきポイント .....	21
7. CSV の基本的な考え方 .....	26
7.1 ER/ES 指針を満たす CSV の考え方への対応に向けて .....	26
7.2 CSV の実施方法 .....	27
7.2.1 構成設定していない製品 (カテゴリ 3) .....	27
7.2.2 構成設定される製品 (カテゴリ 4) .....	28
7.2.3 カスタムアプリケーション (カテゴリ 5) .....	28
7.3 システムの運用 .....	28

7.4 システムの廃棄 .....	28
8. ER/ES 規制対応への具体的アプローチ .....	29
8.1 eCTD における ER/ES 規制対応への具体的アプローチ .....	29
8.1.1 はじめに .....	29
8.1.2 eCTD の作成プロセス (例) .....	30
8.1.3 本章の適用範囲 .....	31
8.1.4 基本的な考え方 .....	32
8.1.5 確認項目 .....	33
8.2 EDC における ER/ES 規制対応への具体的アプローチ .....	36
8.2.1 はじめに .....	36
8.2.2 本章の適用範囲 .....	36
8.2.3 基本的な考え方 .....	37
8.2.4 EDC 管理シート .....	37
8.2.5 サプライヤ監査 .....	38
8.2.6 EDC システムの構築 .....	38
8.2.7 EDC システムの運用 .....	40
8.2.8 治験終了時の対応 .....	41
8.2.9 EDC への適合性書面調査対応 .....	41
8.3 電子的副作用報告における ER/ES 規制対応への具体的アプローチ .....	43
8.3.1 はじめに .....	43
8.3.2 本章の適用範囲 .....	43
8.3.3 基本的な考え方 .....	44
8.3.4 確認項目 .....	44
9. 参照規制・文献等 : .....	47
9.1 国内 ER/ES 関連規制 .....	47
9.2 海外 ER/ES 関連規制等 .....	47
9.3 その他関連規制等 .....	48
10. 用語の定義 : .....	49
<APPENDIX1> ER/ES 通知 (全文) .....	52
<APPENDIX2> ER/ES 規制対応に係るユーザ要件 (例示) .....	57
<APPENDIX3> 本書作成メンバー .....	59

## 1. 目的

本書は、医薬品等の申請等に際し電磁的記録・電子署名（以下、「ER/ES」という）を利用する場合において、厚生労働省より平成17年4月1日に発出された「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（以下、「ER/ES通知」という）を適切に解釈し、対応するための基本的な考え方や留意事項を示すことを目的としている。

なお、本書においては、ER/ES通知の別紙である「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」を「ER/ES指針」と略称する。

## 2. はじめに

上記の目的に向けて、既に2009年3月に日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 電子化情報部会より本書の第1版が出されている。

また、その後、より具体的なレベルでのER/ES指针对応の考え方が求められていたことから、一般論・概論の更新のみならず、eCTD、EDC、及び電子的副作用報告等の具体的な業務についても取り上げて基本的な考え方・対応方針等を示すことを目的として、本書の改定第2版が2012年3月、改定第3版が2014年4月に出されている。

しかしながら、本分野の変化は早く、随時、動向を的確に取り入れることが重要であり、最近の動向を踏まえたER/ES規制対応の考え方を示すことを目的として、今般、第4版を作成した。

なお、本書は、国内の関連規制への適切な対応を示すことを主目的するが、昨今のグローバル化の進展等の状況を鑑み、海外の関連規制を含めた考え方も必要に応じて記載した。本書は第3版までは電子化情報部会内資料としたが、より広く利用できるよう公表資料とした。

## 3. 本書の適用範囲

### 3.1 適用範囲

本書は、下記の場合に適用する。

- 1) 薬事法及び関連法令に基づいて、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等にあって提出する資料として電磁的記録又は電子署名を利用する場合。
- 2) 原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料として電磁的記録及び電子署名を利用する場合。
- 3) 上記1) 2)の資料等を紙媒体で作成する際に電磁的記録及び電子署名を利用する場合。

ER/ES 通知の序文には、「申請等に関する資料及び当該資料の根拠となるいわゆる原資料について、電磁的記録により資料及び原資料を提出又は保存する場合の留意事項をとりまとめた」と記載されている。

この記載に従えば、申請等に際し当局に提出する資料が本通知で言う「資料」と考えられる。また、当局に提出する「資料」を作成するための根拠資料が「原資料」となるが、本通知は「原資料」を「保存」する場合を対象としていることから、薬機法及び関連法令により製薬企業等（医療機関や開発業務受託機関（Contract Research Organization: CRO）等も含む）に保存が要求される「原資料」が対象と考えられる。言い換えれば、ER/ES 指針は、当局に提出する資料として ER/ES を利用する場合と、当局が適合性書面調査、実地調査等の査察対象とする原資料を ER/ES により保存する場合の要件であるといえる。

### 3.2 適用除外

本書は、下記の場合を適用除外とする。

- 1) 「資料及び原資料を提出又は保存する場合」に相当しない電磁的記録。
- 2) 平成 17 年 4 月 1 日より以前に提出又は保存され、平成 17 年 4 月 1 日以降に変更されていない電磁的記録。

申請等に関する資料の根拠となる原資料に対して、過去に遡ってどこまで ER/ES 指針の対象となる電磁的記録として管理するかは、使用目的などに応じて各社にて判断し、判断基準や手順などを文書化することが推奨される。

## 4. 電子化に向けた根拠法令等と ER/ES 通知の遵守

表 1 に ER/ES に関連する規制等をまとめた。

これらの規制等を適切に遵守することで、eCTD 申請、EDC システムを用いた電子的症例報告書（以下、「eCRF」という）の作成、電子的副作用報告、治験関連文書（統一書式等）の電磁化等を実施することが可能となっている。

また、CDISC 標準に則った申請電子データの提出も 2020 年 3 月 31 日に経過措置期間が終了し義務化になる。

これらいずれの場合も、ER/ES 通知でいう「電磁的記録により資料及び原資料を提出又は保存する場合」に該当することは明白であり、次章に述べる ER/ES 利用に伴うリスクを適切に回避するため、ER/ES 通知の遵守が必須となる。

表 1 ER/ES 関連規制等

規制等	内容	本書での略称
平成十二年五月三十一日法律第百二号 電子署名及び認証業務に関する法律	手書き署名に替えて電子署名を用いることが出来る根拠法。 電子署名の要件も定義。	電子署名法
平成十四年十二月十三日法律第百五十一号 行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律	書面に替えてオンラインで手続等を行うことが出来る根拠法。	行政手続 IT 利用法
平成十五年三月二十日厚生労働省令第四十号 厚生労働省の所管する法令に係る行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律施行規則	書面に替えてオンラインで手続等を行う場合の要件を規定。	省令 40 号
平成十六年十二月一日法律第百四十九号 民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律	書面に替えて電磁的記録を用いることが出来る根拠法。	e-文書法
平成十七年三月二十五日厚生労働省令第四十四号 厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令	書面に替えて電磁的記録を用いる場合の対象や要件を規定。	省令 44 号
薬食発第 0401022 号 平成 17 年 4 月 1 日 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について	書面に替えて電磁的記録を用いる場合に遵守すべき要件を規定。	ER/ES 通知
事務連絡 平成 17 年 5 月 9 日 「医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針（案）」に関する意見・情報の募集結果について	平成 15 年 6 月に出された左記指針（案）に対するパブリックコメントへの回答。	指針案への回答

## 5. 近年の動向

### 5.1 Data Integrity ガイダンス

ER/ES 指針では、電磁記録の真正性について、「電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の所在が明確であること。」と定義している。

一方、MHRA ‘GXP’ Data Integrity ガイダンスでは、「Data Integrity とは、データが完全で、一貫性があり、正確で、信用でき、信頼できる程度であり、また、データのこれらの特性がデータライフサイクルを通して維持される程度」と定義しているため、ER/ES 指針との関連性が見て取れる。

近年、海外当局および医薬関連団体より発出された Data Integrity に関するガイダンスを以下に示す。

発出年月	発出元	ガイダンス
2015/3	MHRA	GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry
2016/5	WHO	Guidance on good data and record management practices
2016/8	EMA	Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers 'Data Integrity'
2018/3	MHRA	'GXP' Data Integrity Guidance and Definitions
2018/11	PIC/S	PIC/S GUIDANCE GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS (Draft3)
2018/12	FDA	Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry

以下に ER/ES 指針と MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions の比較を抜粋して示す。

ER/ES 指針	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions※
<p>3.1. 電磁的記録の管理方法</p> <p>電磁的記録利用システムとそのシステムの運用方法により、次に掲げる事項が確立されていること。この場合、電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。</p>	<p>6.19. バリデーション - 意図した目的に対して</p> <p>コンピュータ化システムは、規制要件及び関連するガイダンスに準拠すべきである。これらは、意図した目的に対してバリデートすべきであるが、この目的を決めるためには、プロセスにおけるコンピュータ化システムの機能を理解する必要がある。</p> <p>4.5、6.8、6.14、6.17、6.20 に関連事項あり。</p>
<p>3.1.1 電磁的記録の真正性</p> <p>電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること。</p> <p>真正性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である</p> <p>(1) システムのセキュリティを保持するための規則、手順が文書化されており、適切に実施されていること</p>	<p>6.16. コンピュータ化システムにおけるユーザアクセス/システムアドミニストレーターの役割</p> <p>アクセスコントロールをフルに活用することで、各個人が自分の役割に合った機能のみにアクセスできるようにし、そのアクションを特定の個人に帰属できるようにすべきである。</p> <p>GXP データを生成、変更、格納するシステムにおいて、共有ログインや一般名を用いたユーザアクセスは利用すべきではない。</p> <p>(データ削除、データベースの変更やシステム構成設定の変更等の活動を許可する) システムアドミニストレーターの権限はデータに直接の利害関係を持つ者(データ生成、データレビューまたは承認)には割り当てないこと。</p> <p>治験データの状態によって個人のアクセス権限を変更する必要があるかもしれない。例えば、データマネジメントプロセスが完了した後で、データ編集権限を除くことによりデータが「確定」される。このことはシステム内で実証できるようにすべきである。</p> <p>5.1、6.13、6.14、6.20. に関連事項あり。</p>
<p>3.1.1 電磁的記録の真正性</p> <p>(2) 保存情報の作成者</p>	<p>6.13. 監査証跡</p> <p>生データを電子的に収集、処理、報告、格納、アーカイブするためにコンピュータ化システムを用いる場合、システムが常に監査</p>



ER/ES 指針	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions※
<p>が明確に識別できること。また、一旦保存された情報を変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が明確に識別できること。なお、監査証跡が自動的に記録され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できることが望ましい。</p>	<p>証跡を保持し、それによりデータへの全ての変更または削除を示すことができ、かつ以前のデータ及びオリジナルのデータも保持しておくよう設計すべきである。全てのデータ及びデータへの変更は、その変更を行った者に関連づけられるようにすべきであり、変更は日付、及びタイムスタンプ（時刻、及び必要に応じてタイムゾーン）を付すべきである。また、変更の理由も記録すべきである。監査証跡に含める項目は、プロセスや活動を再構築するために有効なものとするべきである。</p> <p>日常的なデータレビューには、文書化された監査証跡レビューを含むべきであり、これはリスク評価によって決定する。</p> <p>5.1、6.8、6.9、6.11、6.12、6.16、6.20 に関連事項あり。</p>
<p>3.1.1 電磁的記録の真正性 (3) 電磁的記録のバックアップ手順が文書化されており、適切に実施されていること。</p>	<p>6.17.2. バックアップ バックアップと復元のプロセスはバリデートし、定期的にテストすべきである。個々のバックアップが正しく機能したことを確実にするために（データサイズがオリジナル記録と一緒にあるかを確認する等により）検証すべきである。</p> <p>6.20 に関連事項あり。</p>
<p>3.1.2 電磁的記録の見読性 電磁的記録の内容を人が読める形式で出力（ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等）ができること。</p>	<p>6.5. データガバナンス データガバナンスシステムにより、当局からの求めに応じ、確実にデータをすぐに取り出すことができ、かつ直接アクセスできるようにすべきである。電子データは見読性のある形式で入手できるようにすべきである。</p> <p>6.20. IT 供給者及びサービスプロバイダー プロバイダーとの契約では、アーカイビング及び保管期間を通じたデータの見読性の維持についての責任を定義すべきである。</p>
<p>3.1.3 電磁的記録の保存性 保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること。</p>	<p>6.17.1. アーカイブ アーカイブされる記録はオリジナル記録または「真正コピー」であり、変更または削除したときは必ず検出されるように保護すべきであり、火事や害虫等の偶発的損傷からも保護されるべきである。</p> <p>アーカイブの計画／準備では、必要な保管期間を通じて、復元でき、データとメタデータが読めるように設計すべきである。電子</p>

ER/ES 指針	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions※
<p>保存性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。</p> <p>(1) 電磁的記録媒体の管理等、保存性を確保するための手順が文書化されており、適切に実施されていること。</p>	<p>データをアーカイビングする場合、プロセスをバリデートすべきである。</p> <p>6.20. IT 供給者及びサービスプロバイダー</p> <p>プロバイダーとの契約では、アーカイビング及び保管期間を通じたデータの見読性の維持についての責任を定義すべきである。</p>
<p>3.1.3 電磁的記録の保存性</p> <p>(2) 保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、移行された後の電磁的記録についても真正性、見読性及び保存性が確保されていること。</p>	<p>6.8. データ転送／移行</p> <p>データ転送／移行の手順書には、なぜやるのかの理由を明確にする。データ転送／移行の手順は、堅固に設計し、バリデートすることで、データライフサイクルを通してデータインテグリティが確実に維持されるようにする。十分検討して、データの形式、及びデータの生成、転送から格納に至る各段階で変更される可能性を理解すること。</p>
<p>3.2. クローズド・システムの利用</p> <p>電磁的記録を作成、変更、維持、保管、取出または配信をするためにクローズド・システムを利用する場合は、3.1 に記載された要件を満たしていること。また、電子署名を使用する場合には、4. に記載された要件を満たしていること。</p>	<p>—</p>
<p>3.3. オープン・システムの利用</p>	<p>6.14. 電子署名</p> <p>電子署名の利用にあたっては国際標準の要件に適合すべきであ</p>

ER/ES 指針	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions※
<p>電磁的記録を作成、変更、維持、保管、取出または配信をするためにオープン・システムを利用する場合は、3.1に記載された要件に加え、電磁的記録が作成されてから受け取られるまでの間の真正性、機密性を確保するために必要な手段を適切に実施すること。追加手段には、電磁的記録の暗号化やデジタル署名の技術の採用などが含まれる。さらに、電子署名を使用する場合には、4.に記載された要件を満たしていること。</p>	<p>る。高度電子署名を利用する場合、リスク評価によりその認証方法の必要性を検討すべきである。</p> <p>7. 用語</p> <p>高度電子署名・・・署名者の識別とデータインテグリティを検証できるような一連の規則と一連のパラメータを用いて計算されるような、暗号化方式の署名者認証に基づく電子署名。</p>
<p>4.電子署名利用のための要件</p> <p>電子署名を利用する場合は、電子署名の信頼性を確保するために、以下の要件を満たすこと。</p> <p>(1) 電子署名及び認証業務に関する法律（平成12年5月31日法律第102号）に基づき、電子署名の管理・運用に係る手順が文書化されており、適切に実施していること。</p>	<p>6.14. 電子署名</p> <p>電子署名の利用にあたって以下を考慮し、適切にコントロールすべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・署名がどのように個人に帰属するか。</li> <li>・どのように「署名」行為をシステムに記録すれば、署名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。</li> <li>・どのように署名の記録が入力と関連付けられ、どのようにそのことが検証できるか。</li> <li>・電子署名のセキュリティ、すなわち、署名の「オーナー」のみにより実行される。</li> </ul> <p>署名された記録が適切であり、コントロールが維持されていることを示すために、当該システムに関連する署名プロセスを適切にバリデートすることが期待される。電子的に署名された文書の紙または PDF のコピーが生成された場合、この文書とともに、電</p>

ER/ES 指針	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions※
<p>(2) 電子署名は、各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰にも再使用、再割当しないこと。</p> <p>(3) 電磁的記録による資料について電子署名を使用する場合は、署名された電磁的記録には以下の全項目を明示する情報が含まれていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 署名者の氏名</li> <li>・ 署名が行われた日時</li> <li>・ 署名の意味（作成、確認、承認等）</li> </ul> <p>(4) 電磁的記録に付された電子署名は、不正使用を防止するため、通常の方法では削除・コピー等ができないように、対応する各々の電磁的記録とリンクしていること。</p>	<p>電子署名に関連するメタデータが維持管理されるべきである。</p> <p>電子署名の利用にあたっては国際標準の要件に適合すべきである。高度電子署名を利用する場合、リスク評価によりその認証方法の必要性を検討すべきである。</p> <p>電子署名または E-サインは「署名の明示情報」、すなわち見読性のある記録の中に、署名者名、その肩書、日付（それが重要であれば時刻も）、及び署名の意味（例：検証、承認）を示す表示を含まなければならない。</p>
<p>5.その他</p> <p>医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は、電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組</p>	<p>3. データインテグリティの原則</p> <p>3.1 組織は、利用するシステム及び生成されるデータに責任を持つ必要がある。データが、いかなる形式（紙、電子）であっても、完全で、一貫性があり、正確であることを確実にするような組織風土を醸成すべきである。</p> <p>3.2. 適切な作業環境（すなわちデータインテグリティのコントロールが効果を発揮するような正しい環境）を支えるために、人、システム、設備に関する組織内の仕組みを設計し、運用し、必要に応じて変えていくべきである。</p>

ER/ES 指針	MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions※
<p>組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくこと。</p>	<p>3.3. 組織風土、業績評価指標による行動、目的、及び上級経営層の行動が、データガバナンスの各方策の成否に与える影響を決して過小評価すべきではない。データガバナンス方針（または同等なもの）は組織の最高レベルで承認されるべきである。</p> <p>6.5. データガバナンス</p> <p>データガバナンスでは、ライフサイクルを通してデータオーナーシップと責任を明らかにするとともに、データインテグリティの原則に適合するためのプロセス/システム（故意または意図しないデータ変更に対するコントロールを含む）の設計、運用及び監視について検討すべきである。</p> <p>データガバナンスシステムには、以下を含むべきである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・データインテグリティの原則の重要性に関するスタッフへのトレーニング、及び</li> <li>・見通しがよく、かつエラー、作業漏れ、望ましくない結果を積極的に報告するような作業環境の構築</li> </ul> <p>上級経営層はデータインテグリティの潜在的なリスクを最小化するようなシステムや手順書を実装し、ICH Q9 の原則のようなリスク管理手法を用いて残存リスクを特定することに責任を持つべきである。</p> <p>5.1 に関連事項あり。</p>

※MHRA ‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions 日本語訳出典 アズビル株式会社ホームページ。

[https://www.azbil.com/jp/product/factory/support-training/validation-support/pdf/Lib07\\_7\\_MHRA\\_DI\\_r0.pdf](https://www.azbil.com/jp/product/factory/support-training/validation-support/pdf/Lib07_7_MHRA_DI_r0.pdf)

## 5.2 GCP ガイダンス改訂

令和元年7月5日に改正された、GCP ガイダンスで下記が追加された。基本的な ER/ES・CSV 対応に変更はないが、より具体的な記載になった部分は手順等に注意が必要である。

なお、GCP ガイダンスにおける「システムバリデーション」は、「Computerized System Validation」と同義である。

(定義) 第2条

15 省令で規定するもののほか、次の用語については、以下に示すとおりである。

(13) 「保証付き複写」とは、使用媒体によらず、元の記録からの複写物で、元の記録の背景、内容及び構成を説明するデータを含め、同一の情報を有することが保証された（すなわち日付入り署名又はバリデートされた過程により作成された）ものをいう。複写物を元の文書（原資料、症例報告書等）の代わりとして置き換える場合には、当該複写物は保証付き複写の要件を満たすこと。

(14) 「システムバリデーション」とは、電子データ処理システムが要求される仕様について、システムの設計から廃棄まで又は新システムへの移行まで常に満たすことを検証し、文書化（記録化）する過程をいう。システムバリデーションの取組は、システムの用途や被験者保護及び治験結果の信頼性への影響を与える可能性を考慮したリスク評価に基づくこと。

（記録の保存等）第 26 条

〈第 1 項〉

3 治験依頼者は、データの処理に電子データ処理システム（遠隔操作電子データシステムを含む。）を用いる場合には、次の事項を実施すること。

(2) 当該システムを使用するための手順書を整備すること。当該手順書の対象範囲にはシステムのセットアップ、インストール及び使用方法を含むものとする。当該手順書には、システムバリデーション及び機能テスト、データの収集及び取扱い、システムの維持管理、システムの安全対策、変更管理、データのバックアップ、修復、危機管理計画並びにシステムの廃棄について記載すべきである。これらの電子データ処理システムの使用に関する治験依頼者、治験責任医師その他の当事者の責務を明確に示し、使用者に対し、システムの使用に関する教育・訓練を提供すべきである。

(7) データの背景、内容及び構成を説明する全てのデータを含め、データの完全性を保証すること。この点は、ソフトウェアのアップグレード又はデータの移行等、電子データ処理システムを変更する場合に、特に重要である。

（症例報告書）第 47 条

〈第 1 項〉

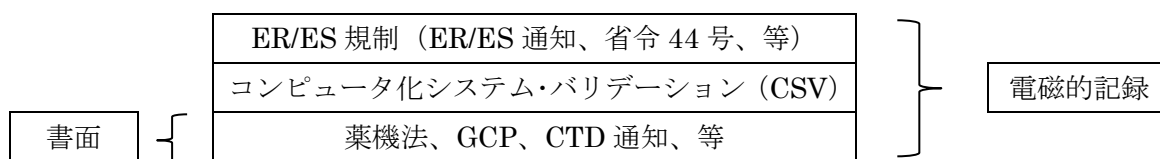
注 1) 治験依頼者は、治験依頼者に対して報告される症例報告書のデータに関し、治験責任医師が管理権限を保持し、かつ、常にアクセス可能であることを保証すべきである。治験依頼者が症例報告書のデータを独占的に管理すべきではない。

## 6. ER/ES 規制対応への基本的な考え方

### 6.1 電磁的記録及び電子署名の利用と規制対応の必要性

今日の医薬品等の申請等に際しては、電磁的記録の利用が業務の多くを占めるようになってきている。

しかし、電磁的記録は、その利便性（効率性）の反面、次項に述べるように、書面による作業に比べて種々のリスクを本質的に有するがゆえに、薬機法、GCP、CTD 通知等に加え ER/ES 通知等の電磁的記録及び電子署名に係る各種の規制（以下、「ER/ES 規制」という）およびその前提となる CSV 等への適切な対応が望まれる。



ER/ES 規制、コンピュータ化システム・バリデーションと規制の関係

### 6.2 電磁的記録及び電子署名の利用におけるリスク

ER/ES 通知の「1. 趣旨」には以下の通り記載されている。

#### 【関連法規：ER/ES 通知】

1. 趣旨医薬品等の申請等においても、申請者等が提出する資料については電磁的記録により対応することが可能であるが、薬事法の趣旨を踏まえ、電磁的記録による申請資料等の信頼性を確保するため、今般、電磁的記録により資料及び原資料を提出又は保存する場合等の留意事項を定めることとしたものであること。

ER/ES 通知の趣旨は「電磁的記録による申請資料等の信頼性を確保する」ことであり、適切な対応が必要であるが、その際には ER/ES の利用におけるリスクに適切に対応することが必要である。ER/ES の利用における代表的なリスクを表 2 に示した。

表 2 電磁的記録固有のリスク（例示）

電磁的記録固有のリスク	書面の場合（参考）	ER/ES 通知の用語
同じソフトを使えば、同じようなファイルが誰でも作れる（作成者やバージョンが不明確になり易い）	筆跡で判定可能	真正性
特に機能を設定していない限り、修正履歴なしに修正が可能（修正者がわからない → 跡を残さずに改ざん可能）	修正跡が残る	真正性
電子ファイルを直接目読することは不可能（対応するソフトやハードが無いと読めない）	直接目視可能	見読性
ハードディスクやデータ保存メディア（CD/DVD-R 等）の劣化により読み出せない（数十年レベルでの保存に疑問符）	劣化が緩やか（千年以上前の正倉院文書でも判読可能）	保存性

いずれも当然と思われるリスクだが、申請資料等の信頼性を確保するという観点で見た場合、必要な手当てを行うことが必要である。これらのリスクへの対応に際し、その規範となるものが ER/ES 指針であり、この指針中では、「真正性」「見読性」「保存性」の各事項の確立、およびその前提として CSV が要求されている。

すなわち、書面を用いた作業に比べて、電磁的記録を用いて作業を行うことは、それ自体リスクが高いため、そのリスクを埋めるための対応を、ER/ES 規制対応により求められていると言える。

### 6.3 ER/ES 規制対応における考え方のポイント

ER/ES 規制対応における重要なポイントは、電磁的記録や電子署名を用いた作業であっても、要求される品質や品質保証のレベルは、これまでに充分実績のある書面及び手書き署名を用いた作業を超えるレベルが要求される訳ではないことである。

すなわち下記のポイントが説明可能であれば充分と考えられる。

#### 【ポイント】

書面及び手書き署名を用いた作業プロセスを電磁的記録や電子署名を用いた作業プロセスに置き換える場合、当該作業プロセスにおける（真正性、見読性、保存性等に関する）品質や品質保証のレベルが低下しないこと

このポイントを押さえることにより、青天井の品質要求でなく、「書面の場合と同程度」という比較的明確な基準を設定可能となる。

以下、この基準に基づき、ER/ES 指針の要件等を順次解釈する。

#### 6.3.1 電磁的記録の真正性

ER/ES 指針に従えば、電磁的記録の真正性を担保するための要件は「セキュリティ」「監査証跡」「バックアップ」の3要件である。以下に各要件に対する考え方のポイントを例示する。

##### 6.3.1.1 セキュリティ

セキュリティについて「書面の場合と同程度」を考えると、手書き署名された書面を保存する場合、適合性書面調査の対象となる書面であれば通常は出入りの管理された保管庫で保存し、管理者を規定し、その書面にアクセスできる人についても鍵や入退室パスワード等で制限しているであろう。

従って、電子署名された電磁的記録を保存する場合でも、管理されたファイル・サーバー等で保存し、管理者を規定し、その電磁的記録にアクセスできる人についても、書面の場合と同様の範囲の人に対してその業務内容に応じたユーザ権限を設定した ID 等を発行し



アクセスを制限すれば良いと考えられる。

### 6.3.1.2 監査証跡

監査証跡について「書面の場合と同程度」を考えると、手書きの書面であれば（全体が手書きの場合もあれば、文書本体はワープロで作成され署名のみが手書きの場合もあるであろう）、変更時に変更前の情報が残ると共に変更者の筆跡が残ることで改ざんの有無が判定できる。

これと同程度に電磁的記録に対して改ざんの有無を判定可能とするためには、電磁的記録が変更された場合、変更前の情報を残すと共に誰がいつ変更したか分かる情報、すなわち監査証跡を残すことが必要である。また、症例報告書のように、変更時には変更理由の記載を求められているような文書を電磁的記録で作成する場合は、変更理由の情報を残すことも必要となる。

### 6.3.1.3 バックアップ

バックアップについて考える場合、本要件は保存性ではなく真正性の要件となっていることに留意が必要である。これは、「システム障害や災害（火災、地震等）による監査証跡が消失するリスクがあるためであり、これに対応して監査証跡を適切に残す」ことが真正性を確保する上で不可欠であるためと考えられる。

手書きの書面であれば、監査証跡に相当する変更者の筆跡等は常に文書と一体として保存されるため、あらためて（真正性担保のために）バックアップをとることを考える必要はないが、電磁的記録であれば、例えばシステムのハードディスク障害等でデータが消失したような場合、データ自体は原資料等から再入力できたとしても、オリジナルの監査証跡は失われたままとなってしまうため、バックアップ／リカバリーの手順を適切に定め実施することで監査証跡消失のリスクを低減することが必要となる。

## 6.3.2 電磁的記録の見読性

ER/ES 指針には見読性の要件として、「電磁的記録の内容を人が読める形式で出力ができること」と記載されている。

ここで問題となるのは「人が読める」の程度である。例えば、ディスプレイ装置の画面上に「性別：1」と表示されていても、その数字は人が読むことができ、「男性=1、女性=2」のようなコードリストと突き合わせて読めば意味も判読できる。しかし、効率的な業務遂行、あるいは査察対応の観点からは、望ましいとは言いがたい。やはり「書面の場合と同程度」という基準に立ち戻り、電磁的記録を出力する際にも（出力先が紙であるかディスプレイ装置であるかにかかわらず）書面である場合と同程度の読み易さ、意味の分かり易さを実現すべきである。

ただし、書面の場合でもコードでの記載が許されている（あるいは、一般的である）よ

うな書類や一覧表等で脚注でコードの内容が示されている等の場合は、「書面の場合と同程度」という基準に照らせばコードで出力することが許容されると考えられる。

### 6.3.3 電磁的記録の保存性

ER/ES 指針には保存性の要件として、「保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること」と記載されている。

しかし、電磁的記録を保存する電磁的記録媒体（磁気ディスク、光ディスク、磁気テープ等）は一般に書面に比べて寿命が短いため、保存期間が例えば10年を超えるような長期に渡る場合、電磁的記録を保持し続けることは本質的に容易ではない。言い換えれば、この問題を解決するためには、これらの電磁的記録媒体の寿命の短さを何らかの手段で補う必要がある。例えば、ハードディスクやDVD-Rに記録したデータを定期的に新しい媒体にコピーするようなことが考えられる。

また、「見読性が確保された状態での保存」という観点で言えば、前記のように単に媒体上の記録（磁気等）の滅失・減損を定期的なコピー等で補うだけでは不十分で、その電磁的記録の内容を人が読める形式で（正しく）出力できるためには、当該媒体およびファイルを読み取るための適切なハードウェアやソフトウェアが必要となる。

従って、これらのハードウェアやソフトウェアを長期に渡って保持するか、それが困難であれば、EDCにおいて、eCRFデータを監査証跡付きのPDF形式のデータとしてCD-Rに保存する等、当該データのファイル形式や媒体の移行を考慮する必要があり、ER/ES指針に「保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合」についても記載されている所以である。

2006年に制定され2013年に改訂されたJIS Z6017:2013電子化文書の長期保存方法は、媒体メーカーの寿命データや市場実績から、適切な管理（温湿度管理等）を行えば、光ディスクの推定寿命は30年以上であり、検査周期は5年を目安とする等記載があり、光ディスクの長期保存の参考になると考えられる。

### 6.3.4 電子署名

#### 6.3.4.1 電子署名の要件

電子署名に関し、電子署名法では下記の通り定義されている。

#### 【関連法規：電子署名法】

(定義)

第二条 この法律において「電子署名」とは、電磁的記録に記録することができる情報について行われる措置であつて、次の要件のいずれにも該当するものをいう。

一 当該情報が当該措置を行った者の作成に係るものであることを示すためのものであること。

二 当該情報について改変が行われていないかどうかを確認することができるものであること。

本定義によれば、電子署名法を満たす電子署名とは、特定の技術的要件（デジタル署名等）を要求されている訳ではなく、本人性（上記第二条の一）および非改ざん性（上記第二条の二）の2要件を満たす措置であれば良いと考えられる。

また、ER/ES通知では、電子署名を下記のように定義している。

## (2) 電子署名

電磁的記録に対し、手書き署名又は捺印と同等のものとして行われる署名で、個人又は法人が作成、採用、確認、承認する一連の記号を電子化して構成したデータ。

こちらの定義でも、特定の技術的要件は要求されておらず、電磁的記録に対して上記要件を満たすデータを付加することが電子署名となると考えられる。

### 6.3.4.2 電子署名の位置付け

本書の「3.1 適用範囲」にも記載の通り、ER/ES指針は、当局に提出する資料としてER/ESを利用する場合と、当局が適合性書面調査、実地調査等の査察対象とする原資料をER/ESにより保存する場合の要件であると考えられることから、これらの資料・原資料に対して電子署名を用いる場合、ER/ES指針の遵守は必須である。

一方、単なる社内的記録に対する承認行為等、そもそも法令等の規定では署名等を求められていない行為については、たとえその行為に電子署名という名称が付けられていても、ER/ES指針の対象ではない、すなわちER/ES指針の遵守は必須ではないと言える（もちろん、企業としての管理の観点等から、その承認行為の重要性に応じた適切な信頼性担保は望まれるが、ER/ES規制対応とは別の問題である）。

電子署名の利用に際しては、上記のように電子署名に置き換えようとする署名等の位置付け（法令等が要求するものか否か、企業活動上の重要性、等）を良く考慮した上で、その位置付けに応じた適切な信頼性担保を行うことが推奨される。

### 6.3.4.3 デジタル署名と電子署名の利用

デジタル署名と電子署名の利用に際し、考慮すべきポイントを以下に例示する。

デジタル署名の信頼性に関しては、例えば、デジタル署名に利用する電子証明書には有効期間が存在するため、その有効期間満了後にはデジタル署名の有効性が判定できないというような議論があるかもしれない。

しかし、従前の手書き署名の場合、定期的にその署名が本人により正しく行われたことを確認するような作業はしておらず、その署名が行われた時点で本人により正しく行われ

たことが確認されており、その後、管理された保管庫等に保存することにより改ざんされていないことが担保されていれば充分と考えられる。

従って、この考え方に則れば、デジタル署名を利用する場合でも、そのデジタル署名が行われた時点で本人により正しく行われたことが確認でき、その後、改ざんされていないことが担保されていれば充分である。

つまり、デジタル署名の有効期間は、そのデジタル署名が行われた時点で有効であれば良く、その後、当該署名ファイルが文書管理システム等のアクセス管理された保存ツール中に改ざんの恐れなく適切に保存されれば、品質や品質保証のレベルは書面を用いた作業に比べて低下していないと考えられる。

また、ER/ES 通知でも引用されている「電子署名及び認証業務に関する法律（平成 12 年 5 月 31 日法律第 102 号）」では、電子署名が本人のものかどうかを証明するための電子証明書（公開鍵証明書）を発行する業務である特定認証業務に言及されている。これによれば、特定認証を受けたデジタル署名は、ある基準に適合した第三者による認証が行われたデジタル署名であり、言わば印鑑証明を受けた実印の押印のようなものと考えられる。

しかし、書面による症例報告書を例に取れば、その署名もしくは押印の本人性を担保するために治験責任医師・分担医師に実印の押印及び印鑑証明の提出を求めるようなことは通常行っておらず、「治験に係る文書又は記録」の一覧に定められている「署名・印影一覧表」の作成を通じて、治験依頼者のモニター等があらかじめ本人確認を行った署名・印影の使用で問題はない。

従って、この考え方に則れば、症例報告書を電子化した場合でも、実印の押印に相当するような特定認証を受けたデジタル署名の使用は必須ではなく、本人のみが実施できるように適切に管理された電子署名の使用で問題はないと考えられる。

このように、eCRF の作成に際し、本人のみが実施できるように適切に管理された電子署名の使用で問題はないと考えれば、一般的に広く用いられている EDC システムで実装されている「電子署名」の機能は、多くの場合、ユーザ ID とパスワードの組合せで本人性を担保しており、また、監査証跡の機能等で非改ざん性が担保されていると考えられるため、省令 44 号の第七条でいう電子署名の要件（電子署名法第二条第一項の電子署名、当該情報が当該措置を行った者の作成に係るものであることを示すためのものであること）を満たしており、治験管理者等の適切な管理の下、利用が可能と考えられる。ただし、EDC システムの機能で電子署名の本人性と非改ざん性が担保されるのは eCRF が当該システム中で管理されている間だけであるため、eCRF をシステム外へ出す場合は、症例ごとに監査証跡を含む PDF を作成し、変更されないよう保管する等、適切な管理が必要となる。

### 6.3.5 ER/ES 規制対応ポリシーの策定

これまでに記載してきたように、ER/ES を用いた作業を行う場合は、これまでに充分実績のある書面および手書き署名を用いた作業と常に対比し、同程度の信頼性が確保できる

プロセスを確立すれば良いと考えられ、かつ、信頼性が低下していないことを説明可能としておくことが望ましい。

その際、企業側としての判断基準の妥当性や対応の一貫性を確保し、容易に説明可能としておくためにも、ER/ES 規制対応に関する企業ポリシーを策定しておくことが推奨される。

すなわち、当該ポリシーには、ER/ES 指針で求められている「真正性」「見読性」「保存性」「オープン・システムを利用する場合の真正性、機密性」「電子署名の信頼性」等の確保のための基準（対象、範囲、手段、要求レベル等）を規定しておくことが推奨される。また、本件に関し、ER/ES 指針には以下の記載がある。

#### 5. その他

医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は、電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくこと。

従って、ER/ES 規制対応に関する企業ポリシーには、（この記載に従い）ER/ES 利用のために必要な責任者等に関する事項を規定しておくことが必要である。

#### 6.3.6 ER/ES 規制対応ポリシーもしくは手順書において考慮すべきポイント

以下に挙げるポイントは ER/ES 規制対応ポリシーに方針を記載することにより対応ポイントに対する方針の明確化ができる。ポリシーに記載できない場合は、プロジェクトを定義する文書等、なるべく上位文書に記載することが望ましい。

##### 6.3.6.1 ドラフトは対象か

「書面の場合と同程度」というポイントに基づき ER/ES 規制対応が必要な電磁的記録の範囲を具体的に考えてみれば、例えば、書面を用いた原資料であれば通常（ドラフト自体が GCP 等で保存対象とされている場合は別であるが）ドラフトは残さず、適合性書面調査の対象となる完成版（必要な場合は、署名等がされたもの）のみを残しているはずである。

この考え方に則れば、原資料として電磁的記録を利用する場合であっても、適合性書面調査の対象となる完成版（必要な場合は、電子署名等がされたもの）のみが ER/ES 規制対応の対象と考えられる。

すなわち、書面（あるいは、いわゆる文書）の代替に電磁的記録を用いる場合は、ドラフトに相当する電磁的記録は ER/ES 規制の対象外と考えられる。

ただし、完成版の PDF ファイルの元ファイルである WORD ファイルについては ER/ES 対応が必要である。（6.3.6.3 章、8.1.4 章参照）

また、いわゆる文書の場合と異なり、EDCのデータのような場合は注意が必要である。

すなわち、EDCの入力データは、その初回入力時（データベースに送信された時点）から既にドラフトではなく、いわゆる生データそのものであり、これに対する修正は（ドラフトの改訂ではなく）データ自体の変更となるため常に監査証跡が要求される等、データ発生時からER/ES規制対応が必要と考えられる。

### 6.3.6.2 手順書による信頼性保証

コンピュータ化システム中ではそのシステムの機能で電子データの信頼性（真正性等）を担保することが可能であるが、例えばEDCシステムからSAS等の統計解析システムへデータを受け渡すような場合は、受け渡し部分のプロセスについてはどちらのシステムの機能でも信頼性を担保することはできないため、適切な手順書を作成し、その手順を実施することで担保することが必要となる。

この場合、ER/ES規制の対象となる電子データの信頼性保証に関し、例えば、対象となるデータを全て原データと読み合わせる（100% QC）ことによって信頼性を保証するのか、あるいは、電子データが取り扱われるプロセスをバリデートすることによって保証するのか等、その電子データの特性等に応じた適切な手順を定めることが必要である。

### 6.3.6.3 ハイブリッド・システム

適合性書面調査の対象となる各種の報告書等を「紙を原本」として保存している場合を例として、ER/ES規制対応の必要性を考察する。

今日の各種報告書等の作成業務は、文書作成ソフトを用いて電磁的記録としてドラフトを作成し、電磁的記録のままレビュー、修正し、文書管理システム等で承認し原本を保存する場合があるが、内容を確定させた時点で印刷して手書き署名を行い、その書面を原本として保存する、いわゆるハイブリッド・システムによる作成を行うこともある。

ハイブリッド・システムによる場合に対する回答として、ER/ES通知には以下の記載がある。

#### 3. 適用範囲

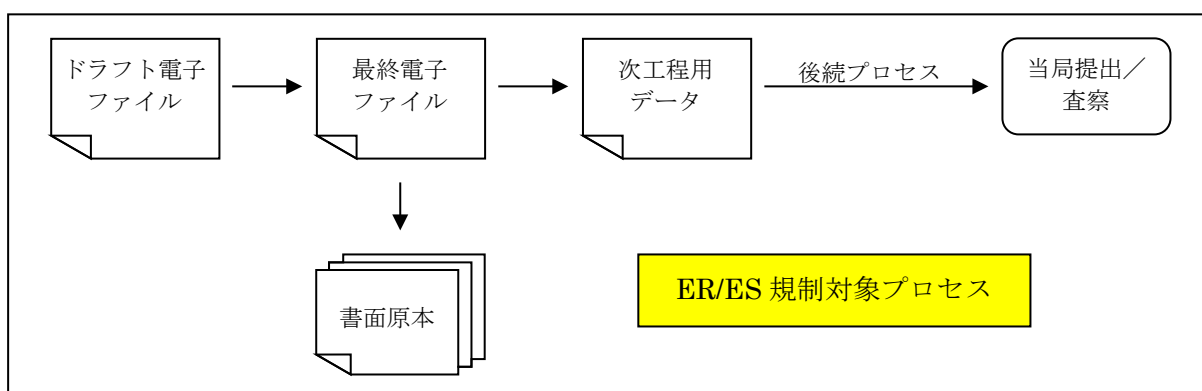
申請、届出、又は報告等にあたって提出する資料、原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料を紙媒体で作成する際に電磁的記録及び電子署名を利用する場合にあっても、可能な限り本指針に基づくことが望ましい

本記載によれば、たとえ最終形が書面（及び手書き署名）で保存されている場合でも、作成プロセスを実質的にER/ESに委ねていればER/ES規制対応の対象であると考えざるを得ない。

作成と保存は明らかに異なるプロセスであり、ハイブリッド・システムの場合、保存プ

プロセスは書面で行われるため ER/ES 規制の対象とは考えにくいですが、作成プロセスに関しては ER/ES 規制の要求を適切に満たすことが必要と考えられる。

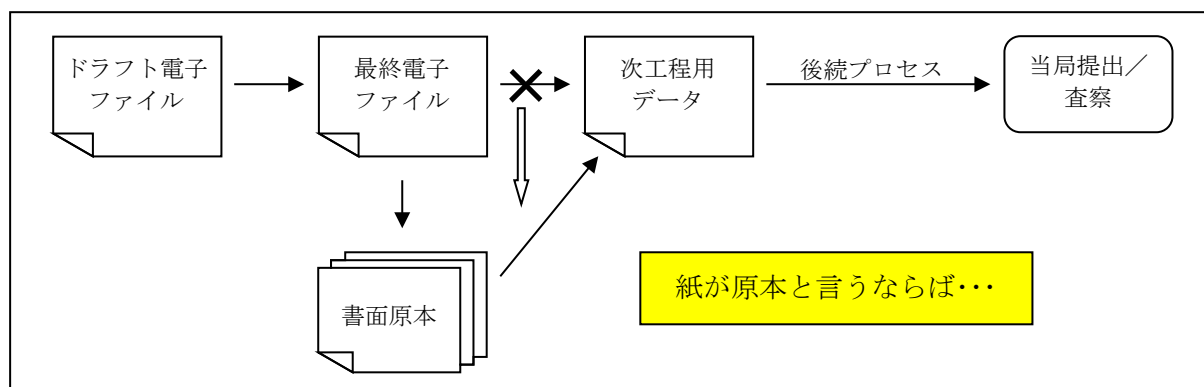
「作成プロセスを実質的に ER/ES に委ねているかどうか」を考える場合、単純なハイブリッド・システムであれば、前述のようにドラフトに相当する電磁的記録は ER/ES 規制の対象外と考えられるが、次図のように、ある書面を原本として保存していたとしても、例えば、次工程用データが書面原本の元となる最終電子ファイルに由来しており、そのデータが（後続プロセスを経て）最終的に当局提出／査察対象の資料等となるような場合は、注意が必要である。



この場合、当局提出／査察データを 100% QC するのでなく、プロセスのバリデーションで必要な信頼性を担保する方針の場合、最終電子ファイルから後のプロセス全体が明らかに信頼性担保の対象（ER/ES 規制対象）と考えられるため、後続プロセスはもちろん、その起点となる最終電子ファイルの信頼性担保も必須となる。そのため、最終電子ファイル作成プロセス自体の ER/ES 規制対応、あるいは書面原本と最終電子ファイルとの QC、等による信頼性担保が必要と考えられる。

このような場合、もしも本当に「紙が原本」を主張する（最終電子ファイルの信頼性を担保しない）のであれば、次図のように書面の原本そのものから次工程用データを作成する必要があるであろう。

しかしながら、そのような業務プロセスは効率的でないことは明らかであり、前図に示すプロセスについて必要な電子データの信頼性（真正性等）を担保する方が現実的と考えられる。



#### 6.3.6.4 リスクベースド・アプローチ

ER/ES 規制対応の本質は、ER/ES の利用に伴うリスクへの適切な対応である。

ER/ES 通知自体にはリスクベースド・アプローチは記載されていないが、製薬企業の人的/物的リソース等には限りがあり、その中でどこまでの要求事項をどの要求レベルまで満たせば企業責任を果たせるのかを適切に判断することは極めて重要であるため、リスクベースド・アプローチの採用が推奨される。

CSV におけるリスクベースド・アプローチの考え方を適用し、患者の安全、製品の品質、データの完全性等に関するリスクを科学的な観点に基づいて客観的に評価し文書化することにより、リスクに応じた ER/ES 規制対応が可能となり、また、対応の適切さが根拠を持って説明可能となる。(6.2 章参照)

#### 6.3.6.5 BCP (Business continuity plan ; 事業継続計画)

BCP、あるいは Disaster Recovery Plan (災害復旧計画) についても、ER/ES の利用におけるリスクを考慮した適切な計画の策定が推奨される。

ER/ES それ自体、あるいはそれを取り扱うコンピュータ化システムの重要性、複雑性、規模等を考慮して適切な計画を定めると共に、必要に応じて代替手段(書面による代替プロセス等)を準備することも考慮すべきである。

また、対象とする障害/災害等のレベルについても、個別のシステムの重篤な障害レベルから激甚災害まで幅広いレベルが考えられるため、企業としてのポリシーを定めて対応を行うことが望ましい。

また、サプライヤの利用の普及により、サーバーを社内ではなくサプライヤが管理する外部へ設置することが多くなった。その際であっても、サプライヤの BCP あるいは DRP を監査で確認する等、企業としてのポリシーを定めることが望ましい。

本項に関する対応については、内閣府のガイドライン「事業継続ガイドライン 第三版」(平成 25 年 8 月)が参考として挙げられる。



#### 6.3.6.6 サプライヤ監査

ER/ES 規制対応、あるいはその全体となる CSV の実施に際して、サプライヤが開発したシステムを利用する場合、大部分の品質管理をサプライヤに委ねることとなる。また、品質保証の維持や是正措置の状況確認のため、サプライヤ監査は導入時のみでなく複数回実施（選定時や運用時など）することが重要である。

サプライヤ監査での主な調査内容は、品質管理システム（QMS）である。サプライヤが製薬企業側の求める品質基準に合致するシステムを開発できるかについて調査するため、システム・ライフサイクルにおける手順書や実施記録などが適切に保存されていることを確認しなければいけない。また、変更管理の方法や変更管理の記録、SaaS（Software as a Service）等と呼ばれる社外システム（製薬企業側の管理が直接及ばないシステム）の場合はバックアップ・リカバリーやデータセンターなど運用における継続性について確認することも必要である。

さらに、システム開発担当者のスキルや教育体制、システムサポート体制やサプライヤの経済状況について調査することも重要である。

サプライヤ監査にて調査した結果、治験依頼者の求める品質基準に合致しないことが判明した場合は、合致しない部分を製薬企業側が補完する、または選定時であれば利用を見合わせるなど、リスクのレベルに合わせた対応が求められる。

また、サプライヤ監査を効率的に行うため、最も適切な監査方法や内容についてリスクベースの決定を行うことや、サプライヤ監査の手順書（実施時期、方法など）や調査内容のチェックリストを作成することが推奨される。

## 7. CSVの基本的な考え方

### 7.1 ER/ES 指針を満たす CSV の考え方への対応に向けて

ER/ES 指針では、電磁的記録による申請資料等の信頼性を確保するために、以下の対応が求められている。

- 1) 電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されていること。
- 2) 電磁的記録利用システムとそのシステムの運用方法により、電磁的記録の「真正性」、「見読性」及び「保存性」が確立されていること。
- 3) オープン・システムを利用する場合は、電磁的記録が作成されてから受け取られるまでの間の真正性、機密性を確保するために必要な追加手段を適切に実施すること。
- 4) 電子署名を利用する場合は、電子署名の信頼性を確保すること。

上記対応の具体的アプローチは、CSVの一環として実施することが一般的と考えられる。すなわち、7.1 項の 2)～4)の要件を細分化して、ユーザ要求仕様書に加えて CSV を行い、対応を行った証拠となる記録とユーザ要求とのトレーサビリティを残すことにより、ER/ES 規制対応が達成されるという考え方である。

一方、CSV 実施に際して、「どこまで（どの程度）実施すれば妥当かよくわからない」という疑問があるかもしれない。この疑問に対し、「指針案への回答」の別添には、下記のような Q&A が記載されている。

No.	意見	当省の考え方
51	コンピュータシステムバリデーションは、何に基づいて適合作業をすべきかを、明示して欲しい。	本指針の目的に基づいて企業側で判断すべきと考えます。
53	信頼性が確保されているコンピュータ・システム・バリデーションとはどのレベルを指すのか。	信頼性を確保する上で必要なレベルについては、当局や業界団体等の関連資料を参考に企業側で判断の上対応すべきと考えます。また、判断基準の妥当性や対応の一貫性を確保すべく、ポリシー等の文書を作成し適切に実施することが必要であると考えます。

いずれも、基本的には「企業側で判断すべき」という回答である。これは、一口に ER/ES 指針の対象となる ER/ES と言っても、有効性や安全性に直結するようなデータから単なる手順書のようなものまで、その重要性や包含するリスクは様々であり、また企業ごとにその分布は異なるからである。しかし、No.53 に記載されている通り、企業側としての判断基準の妥当性や対応の一貫性を確保し、説明可能としておくことは重要であり、ER/ES 規制

対応に関する企業ポリシーと同様に、CSV 実施に関する企業ポリシーを策定しておくことが望ましい。

## 7.2 CSV の実施方法

CSV 実施に関する企業ポリシーは、GAMP 5 等の標準的な規範に基づいて策定することが一般的であり、「リスクベースド・アプローチ」と「サプライヤの活用」が主流となっている。すなわち、対象システムの重要性、複雑性、カスタマイズの有無、規模等を指標とした適切なリスク評価プロセスを策定し、リスク評価に基づいた CSV を実施することが推奨されている。また、社外システムを取り扱う際には、サプライヤ監査（6.3.6.6 参照）等により要求する品質基準を担保できる場合には、サプライヤによる活動（例えば、要件の収集、リスク評価、仕様書の作成、テスト等）を CSV の一部として活用することができる。GAMP 5 では、CSV のアプローチについてソフトウェアのカテゴリ分類（下表）に応じた 3 つの一般的な手法を紹介している。

GAMP 5 を参考にしたカテゴリ分類表および一般的な手法を以下に示す。

カテゴリ	内容及び一般的な例
カテゴリ 1 インフラストラク チャソフトウェア	アプリケーションの土台となるソフトウェア。 例えば、オペレーティングシステム、ミドルウェア、データベースエンジンなど。
カテゴリ 3 構成設定していな い製品	実行時のパラメータの入力や保存はできるが、ビジネスプロセスに適合するようにソフトウェアの環境設定は行うことができない。 例えば、ファームウェアベースのアプリケーション、市販標準品（COTS）ソフトウェアなど。
カテゴリ 4 構成設定される製 品	ユーザのビジネスプロセスに固有な要件を満たすために、ユーザが構成設定することができるソフトウェア。 例えば、データ収集システム、ERP など
カテゴリ 5 カスタムアプリケ ーション	ビジネスプロセスに適合するように設計とコーディングされたカスタムソフトウェア。 例えば、内部又は外部で開発された IT アプリケーション、内部又は外部で開発されたプロセス制御アプリケーションなど。

### 7.2.1 構成設定していない製品（カテゴリ 3）

- 1) ユーザ要求仕様書（以下、「URS」という）を作成することにより、ユーザ要件をまとめる。その際に、対象となるコンピュータ化システムが ER/ES 規制対象システムである場合（GxP データを取り扱う場合、等）は、ER/ES 規制を要件の一部として加えること（例示：APPENDIX 2）。また、関連する要件として、情報セキュリティ要件、災害対策（事業継続性）要件等も必要に応じて加えることが推奨される。
- 2) URS に記載された要件に対してリスク評価を行い、リスク評価報告書を作成する。また、リスクの度合いに応じた適切なバリデーション計画を策定（バリデーション計画書を作成）し、バリデーション作業を実施する。リスク評価に際しては、GAMP 5

の記載等を参考に、根拠が示され文書化されたリスク評価を行い、評価の再現性を確保すること。

- 3) 構築されたシステムに対して、URS で定義された要件が適切に実現されているか否かをテストを通じて確認する。どの程度のテストが必要かは、テスト実施前にリスク評価結果に基づきテスト計画書で定めること(バリデーション計画書の一部として作成しても良い)。
- 4) バリデーションが適切に実施されたか否かを評価し、バリデーション報告書を作成する。トレーサビリティマトリクスは、要件を含む該当するすべての仕様書の要素が検証されていることを確認する上で参考となる。評価に際して考慮すべき点として、要件からの逸脱が一切許されない訳では無く、逸脱が発生した場合でも、適切な対応がなされ、その記録が作成されていれば問題ない場合も多い。逸脱対応におけるリスク評価や対応の決定に際しては、品質保証担当者の評価が有用である場合もある。

#### 7.2.2 構成設定される製品 (カテゴリ 4)

カテゴリ 4 の CSV では、カテゴリ 3 の手順に加え、URS に基づきシステムの機能で実現する要件を定義した機能仕様書や構成設定を定義した構成設定仕様書を作成し、それらの要件が適切に実現されているかテストを通じて確認する。

#### 7.2.3 カスタムアプリケーション (カテゴリ 5)

カテゴリ 5 の CSV では、カテゴリ 3 及び 4 の手順に加え、機能仕様書に基づくソフトウェアの設計を定義した設計仕様書を作成し、その要件が適切に実施されているかテストを通じて確認する。なお、システムの複雑性によっては更なる仕様書の階層化が必要となる場合もある。

### 7.3 システムの運用

CSV は、新規コンピュータ化システムの構築時のみでなく、データ等が実際に取り扱われる構築後の運用期間中に、バリデーション状態を正しく維持することが重要である。そのためには当該システムの重要性、複雑性、カスタマイズの有無、規模等に応じて、変更管理、障害管理、文書管理、教育訓練、サプライヤ監査等の手順を適切に定め、実施の記録を残すこと、定期的なアクセス権のたな卸し等ユーザ管理も重要である。

### 7.4 システムの廃棄

システムの廃棄にあたっては、システムで作成、保存されたデータの真正性、見読性、保存性が要求される保存期間を通して確保されることが求められる。また、データの重要性に応じたセキュリティ管理も求められる。なお、システム廃棄時にも、適切な記録(廃棄計画書、廃棄報告書、アーカイブの手順等)を残す必要がある。

## 8. ER/ES 規制対応への具体的アプローチ

### 8.1 eCTD における ER/ES 規制対応への具体的アプローチ

#### 8.1.1 はじめに

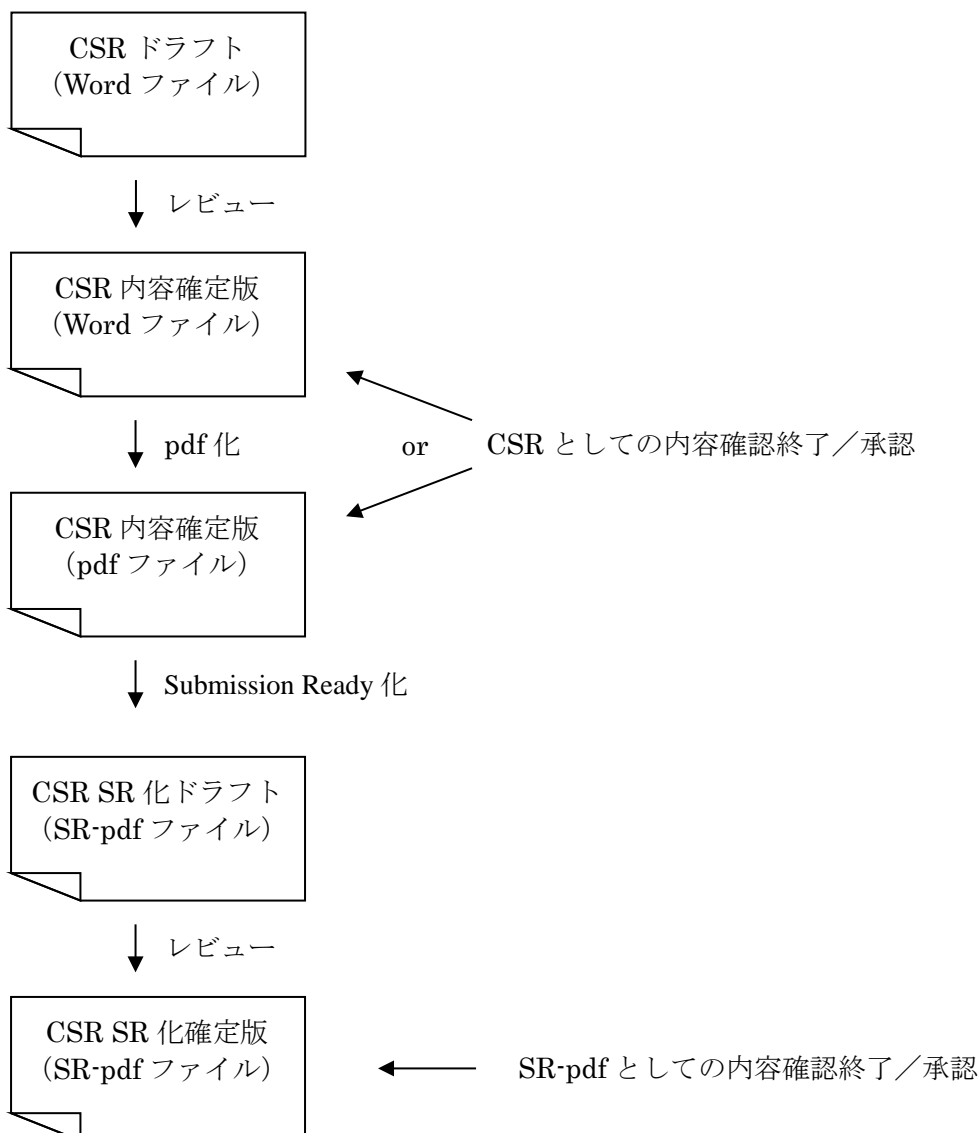
平成 21 年 4 月 1 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長 事務連絡「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様資料提出時の取扱いについて」で、平成 17 年 3 月 31 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様資料提出時の取扱いについて」の廃止が発出され、平成 21 年 4 月 1 日以降 eCTD を正本で申請した場合は、副本として紙 CTD を提出する必要がなくなった。

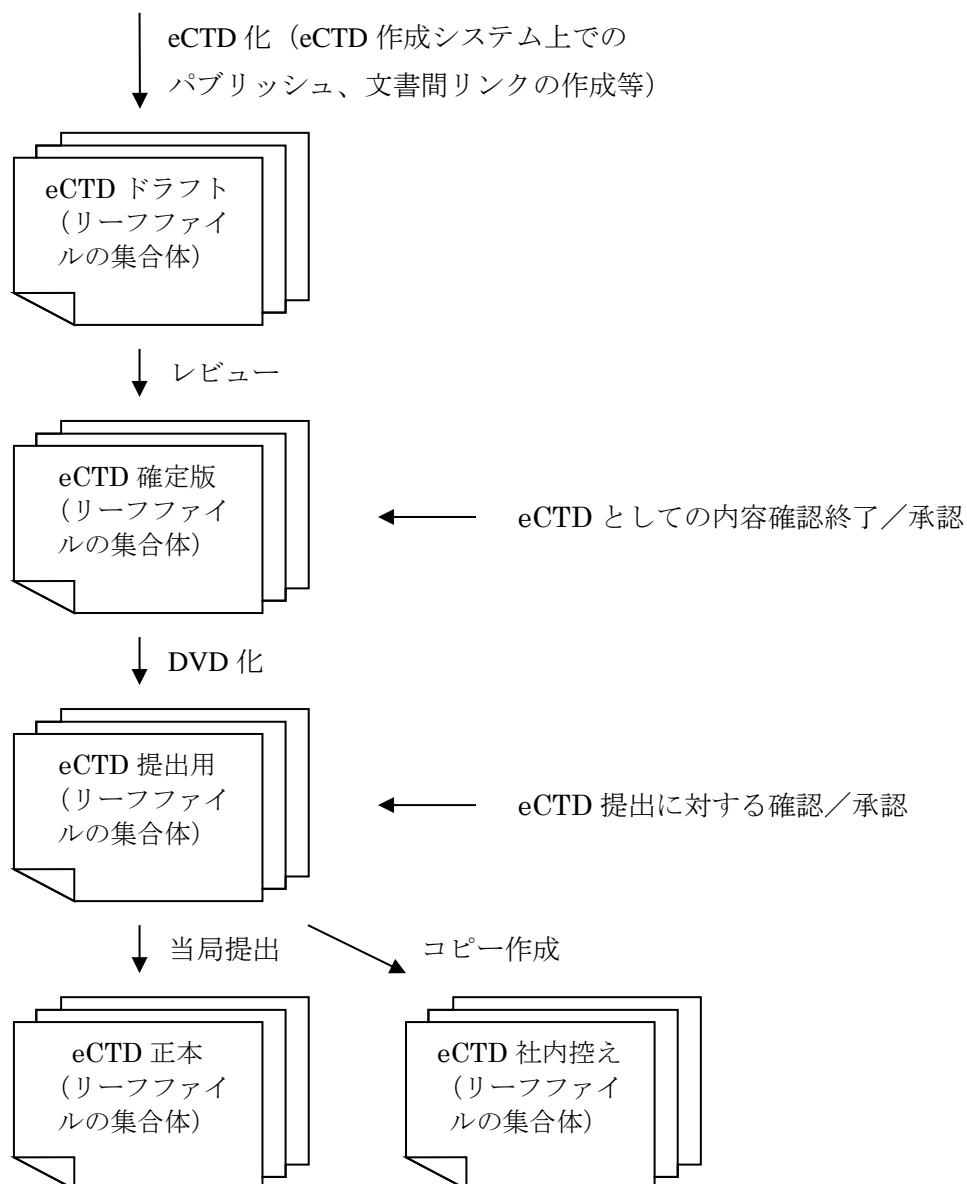
通知類や運用面での整備による eCTD 申請数の増加に伴い、本書では、eCTD における「ER/ES 指針」への対応について、実務面での考え方をまとめた。

### 8.1.2 eCTDの作成プロセス（例）

eCTDの作成プロセスは各社各様であり、それに伴い、同じ用語が異なる意味に使われる場合も考えられる（例えば、「リーフファイル」という用語は、単に内容の確定した Word ファイルを pdf 化したもの、そのファイルにヘッダーやフッターを付加し Submission Readyとしたもの、さらにそのファイルをeCTDに組み込み文書間リンクを張ったもの等、種々のステージを指す場合があると思われるが、本書においては eCTD に組み込まれた後の個別ファイルを示す）。

そのような混乱を避けるため、以下に eCTD 作成プロセスの一例（治験総括報告書(CSR)の作成から eCTD 正本提出、eCTD 社内控への作成まで）を提示し、用語の認識合わせを図ることとする（下記のプロセスはあくまで用語の認識ずれを防ぐことが目的の例示であり、eCTD 作成における標準プロセスの提示や特定プロセスの推奨を意図したものではない）。





### 8.1.3 本章の適用範囲

平成13年6月21日付医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」で規定されたCTD形式で申請する医薬品を、eCTDを正本として提出する場合を適用範囲とする。

また、本章においては、eCTDそのものの作成プロセスにフォーカスし、各SR-pdfファイルが完成した後注1のeCTDの作成から提出及び提出後の保管までを記述の範囲とする（前項で言う「SR-pdfとしての内容確認終了/承認」までは本章の対象外とする）。

なお、日本のeCTDでは電子署名による受付は可能とされていないことから（平成16年5月27日付薬食審査発第0527004号課長通知「コモン・テクニカル・ドキュメントの電

子化仕様の取扱いについて)、電子署名に関しては対象外とした。

注1: 各 SR-pdf ファイルの作成までについては、「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) 作成の手引き」(医薬出版センター、第4版、2011年8月)を参照し、各社で定めた手順に則ればよい。各ファイル中、法令等の規定により署名を必要とする文書の署名は、手書きの署名をスキャンしたものをしているか、もしくは省令44号別表第2に記載の文書については電子署名が可とされている。

#### 8.1.4 基本的な考え方

eCTD の正本は当局に提出されるため、申請者側が責任を持つ (ER/ES 規制対応を行う) 必要があるのは、eCTD 確定版 (eCTD としての内容確認終了/承認時) から当局提出時までの電磁的記録となる。言い換えれば、最終的に確認され当局提出が承認された DVD-R 等が完成した時点から、その DVD-R 等が当局に提出されるまでの真正性、見読性、保存性が担保されれば良いと言える。ただし、eCTD のバージョンアップ時は、DVD-R 上の PDF ファイルを変更することはなく、PDF 変換元である WORD ファイルから修正を行うため、WORD ファイルを管理する文書管理システムについても同等の対応をする必要がある。eCTD 作成における ER/ES 規制対応に関しては、「6.3.6.1 ドラフトは対象か」にも記載のように、規制そのものの対象として対応が必須と考えられる範囲と、業務効率等の観点から企業として適切に管理したい範囲を区別して、それぞれの重要性やリスクに応じて適切な信頼性を担保することが推奨される。

ER/ES 規制対応に際しては、eCTD はあくまで紙 CTD を電子化したものであり、原則としては eCTD が紙 CTD と同等の品質レベルであることが説明できればよいと考えられる。一方、eCTD と紙 CTD とで取扱いが異なる以下の2点については、各社で適切な取扱い手順を定めることが推奨される。

- 1) pdf 形式のファイルに付与される「しおり」「ハイパーリンク」の動作保証 (チェックリスト 4-3)
- 2) 「社内控え」の保管方法・手順 (チェックリスト 6-1)



### 8.1.5 確認項目

以下のチェックリストは、eCTDにおけるER/ES規制対応の留意点を挙げたものである。

留意点を「チェック項目」とし、「備考」に注釈を付けた。

各社の判断で、「チェック」欄に「はい・いいえ」、「適・その他（ ）」あるいは関連文書の特典などを入れて活用していただくことを想定したものである。

#### ■システム関連および体制に関するチェック項目

チェック項目	チェック	備考
1. eCTDを作成および管理するシステムの概要について（リーフファイルを管理するシステムは適用外）		
1-1. CSVによりシステムの信頼性が確保されている。 (真正性・見読性・保存性)		CSVに関する資料（CSV計画書、CSV報告書など）の有無を確認する。
1-2. システムを運用するための手順書が整備されている。 (真正性・見読性・保存性)		システムの維持管理に関する手順書に加え、教育に関する手順書、ユーザ管理手順書なども確認する。
1-2-1. データの作成、変更、削除の運用手順が明確になっている。 (真正性)		「データ」とは、ドキュメントの内容、eCTDバックボーン、index.xmlのすべてのリンクなどeCTDの編纂に必要な電子的な情報のことである。
1-2-2. ユーザは運用手順書にもとづいた教育を受け、教育記録が管理されている。 (真正性)		担当者の作業の責任範囲に応じて教育資料が異なる可能性があることに留意する。
1-2-3. 担当者の作業の責任範囲に応じて適切なアクセス権限が付与されている。 (真正性)		
1-2-4. アクセス権限（登録・変更・削除）の記録が管理されている。 (真正性)		
1-2-5. システムのセキュリティに関する手順書が整備されている。 (真正性)		

チェック項目	チェック	備考
1-3. リーフファイルの内容および eCTD バックボーンに関する電子的な情報は必要に応じてディスプレイで確認することが出来る。 (見読性)		
<b>2.eCTD 作成に関する責任者、管理者、組織・体制など</b>		
2-1. eCTD 作成に関する責任者、管理者、組織・体制などについて社内で規定されている。 (真正性)		「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) 作成の手引き」(医薬出版センター、第4版、2011年8月)第2部「2.2項」、「2.3項」を参考に、各社の状況に応じた体制を構築する。
2-2. eCTD 作成に関するプロセスなどの手順書が整備され、その手順書に従って業務が実施されている。 (真正性)		eCTD に関する業務を体系的に整理し、全体および各業務の手順を定める。作業手順書には担当者の作業の責任範囲を明記する。
<b>3. eCTD 作成に関する外部委託状況</b>		
3-1. eCTD 作成を外部に委託する場合、自社の定める基準に従って委託先の評価が実施されている。 (真正性・見読性・保存性)		各社でサプライヤの管理方法は異なるため、各社の方針に則り、サプライヤ監査(品質保証体制・組織、運用手順書及び教育訓練の有無、システム環境、CSV 記録など)を適切なタイミングで実施する。
3-2. 外部委託時に必要な規定が契約書などで明文化されている。 (真正性・見読性・保存性)		「規定」とは、eCTD 作成にあたって委託する作業内容、範囲、データ授受、データ差し替え時の取り扱い、成果物、納品日、検収の基準及びデータの信頼性を確保するために外部委託業者が遵守すべき事項などのことである。 外部委託業者が遵守すべき事項は、契約書の他、作業仕様書、依頼者のマニュアルや社内プロセスなどで規定されることがある。
3-3. 納品物が検収されている。 (真正性・見読性・保存性)		各社の方針に則り、契約書その他の規定にもとづいて作成が行われているか、事前に両者の合意した品質であるかなど確認する。

■eCTD 作成から提出に関するチェック項目

チェック項目	チェック	備考
--------	------	----

チェック項目	チェック	備考
<b>4. eCTD 作成時</b>		
4-1. 申請に使用するバージョンの電子ファイルが eCTD に添付されている。 (真正性)		「申請に使用するバージョンの電子ファイル」とは、内容が最終化され SR 化も終了した電子ファイルであり、当該電子ファイルが eCTD 編纂に用いられることを確認する。
4-2. index.xml のすべてのリンクから正しいファイルが開く。 (見読性)		Web ブラウザもしくは閲覧ツールで XML インスタンスを開き、意図した構成およびファイルが表示されるかどうかを確認する。
4-3. pdf ファイルの「しおり」「ハイパーリンク」が審査当局で使用している環境でも動作する。 (見読性)		使用する Acrobat のバージョンの違いにより、「しおり」「ハイパーリンク」が意図したとおり動作しないことがあることが知られている。審査当局が公表している環境下で、動作するかどうかを確認する。
<b>5. eCTD 提出時</b>		
5-1. カバーレターに記載された index.xml の MD5 と提出する電子媒体の index-md5.txt の内容が一致している。 (真正性)		
<b>6. eCTD 提出後 (eCTD の控えは ERES 指針の適用範囲ではないが、当局に提出したデータの控えとして企業として保管すべき重要なデータであるので留意点を本項に記載する)</b>		
6-1. 当局に受理された eCTD の社内控えが適切に保管・管理されている。 (真正性・見読性・保存性)		「社内控え」とは、当局に受理された eCTD と同一の電子情報であり、紙の CTD における複写に相当する。 社内控えは、あらかじめ各社にて定められた手順に従い、所定の廃棄時期まで情報を正しく読み取ることができるように保管する。 なお、「社内控え」を CD-R、DVD-R 等で保管する場合は、電磁的記録媒体の耐用年数を考慮して、電磁的記録媒体の定期的な再複製を実施する。

## 8.2 EDCにおけるER/ES規制対応への具体的アプローチ

### 8.2.1 はじめに

EDCシステムはeClinical Trials（CDISCによる定義：試験の実施、管理、解析・報告に必要な、計画、データ収集、データ閲覧、データ交換、データ保存において、電子的なプロセスを用いる臨床試験）の基盤となるシステムである。

EDCシステムの導入は、電子（インターネットによるeCRFデータ収集）でのプロセスであり、EDCシステムを使ったオペレーションやデータの標準化、更にはEDCシステムの信頼性を保証するためのCSVをEDCシステムが閉鎖するまで継続し、その品質を維持し続けなくてはならない責任が製薬企業にある。

製薬企業がEDCシステムの導入・変更・運用の各フェーズにおいて、CSVをより効率的、効果的に実施することができるための考え方として、リスクベースド・アプローチを推奨する。

本章では、リスクベースド・アプローチに基づきながら、EDCシステムをER/ES指針に対応させるための基本的な考え方を海外規制等も参考に纏めた。

### 8.2.2 本章の適用範囲

本章の対象業務は、EDCシステムを使用した臨床試験における原データの収集から、統計担当者に電子的データを渡すまでのデータマネジメント業務とする。

#### 【対象とするデータ】

- EDCシステムへの直接入力により収集された電子的データが、集積され、編集され、解析・集計報告に使用できる電子的データになるまでの作業過程にある電子的データとその監査証跡（医療機関から直接入力された電子データとその監査証跡）
- データクレンジング作業過程にある、クエリ情報、コード値、導出データ（自動計算されるデータ）、SDV実施記録等の関連情報の電子的データとその監査証跡（直接入力されていないが、直接入力したデータの信頼性を担保する電子データとその監査証跡、およびシステムの導出したデータ）
- 第三者機関（臨床検査測定機関など）からEDCシステムへデータ転送された電子的データ、および医療機関の電子カルテ、各種病院内システム、およびコンピュータ化された医療機器（心電図モニタなど）からデータ収集されEDCシステムへ転送された電子的データ（EDCシステムに送信され、保管された電子的データとその監査証跡）

参考までに、一般的な電子的データの収集方法を以下にまとめた。

- EDCシステムへの直接入力
- 紙又は他の電子媒体の原データからのEDCシステムへの入力

- 第三者機関(臨床検査測定機関など)からのデータ転送
- 施設の自動装置からのデータ収集(心電図モニタなど)
- 被験者による携帯端末などへの直接入力およびそこから転送

### 8.2.3 基本的な考え方

EDC システムの信頼性を保証するための基本的な考え方は、紙媒体 (pCRF) を使用した手作業によるプロセスから、EDC システムを使用しながら電子媒体 (eCRF) で作業を行うプロセスへ置き換えても、結果として電子的データ (eCRF データ) が紙由来データ (pCRF から入力したデータ) と同等の品質を保持できていることを検証し、保証することである。

つまり EDC システムを利用したデータ管理オペレーションのプロセス・バリデーションとシステム・バリデーションの両方を保証することが必要となる。また製薬企業は EDC システムを閉鎖するまで、EDC システム導入時と同等以上のシステム品質 (バリデーション状態) を維持し、システム閉鎖後も CSV 文書等の記録を管理する責任がある。

システム・バリデーションでは、システムの開発・検証、運用から廃棄までのシステム・ライフサイクル全体を通じた基準を、変更管理や障害管理等の管理規定に定め、それに準じた CSV を行い、必要に応じて記録を文書化し、保管・管理しなければならない。EDC システムでは意図した通りにシステムが動作していることを保証することが求められており、意図と異なる結果となる動作がある場合は、運用で対応する等適切な対策が取られていることを文書化する必要がある。

プロセス・バリデーションでは、臨床試験のデータ管理オペレーションを工場の生産工程のようにとらえ、プロセスの標準化を進め、無駄を省き、エラーが発生しにくいプロセスに改善、検証し、プロセスを研ぐことを繰り返し続けることが結果として品質の向上に繋がる。またこのプロセスを順守させるための標準業務手順書 (以下、「SOP」という) はプロセス改善に合わせて、適宜、改訂がされ、担当者に教育されていなければならない。

また CSV でコスト増に陥りがちなシステム機能検証だが、リスクベースド・アプローチの考え方を採用することにより、対コスト効果の良い CSV を実施することが可能となる。

### 8.2.4 EDC 管理シート

EDC 管理シートは、平成 25 年 3 月 27 日付薬機審長発第 0327001 号「EDC を利用した治験、製造販売後臨床試験及び使用成績調査に係る適合性調査等の実施手続きについて」により平成 25 年 10 月 1 日以降に実施される適合性書面調査から適用された。下記のいずれかに該当する場合に適用される。

- 治験等のデータ収集に際し、治験依頼者等が提供した EDC システムが利用されている。(例：治験依頼者等によって管理される症例報告書、患者日誌、製造販売後調査の調査票等の作成システム)

- 治験等のデータが、医療機関等から治験依頼者等（治験依頼者等から業務の委託を受けた者を含む。）に電磁的に提供されている。

EDC 管理シートは、運用手順シートと使用実績シートに分けられている。

通知にもあるように、過去の調査で確認した事項の確認を適宜省略し、適合性書面調査の効率化を図ることを目的としている。

そのため、EDC 管理シートの各項目が自社やサプライヤのどの文書に対応しているかを説明できるようにするとともに、今後の適合性書面調査対応を踏まえて、社内文書の作成・変更等も考慮して効率的な対応ができるようにすることが望ましい。

### 8.2.5 サプライヤ監査

EDC システムを自社で運用する製薬企業は少なく、殆どは ASP サービスを利用している。

製薬企業は EDC システム運用を業務委託した業者の委託業務内容に対しても信頼性保証を行う義務がある。そのため業務委託を開始するまでにサプライヤ監査を通して委託先業者の SOP 等に従って品質保証、セキュリティ、およびデータバックアップ管理等ができているか確認を行っておかなければならない。また、委託先業者が EDC システムのサプライヤと契約している場合、セキュリティやデータバックアップ、BCP 等は EDC システムサプライヤが対応することになる。委託先業者が、EDC システムサプライヤに対して適切な契約やサプライヤ監査等により適切な信頼性保証を行った記録を確認する必要がある。

また治験実施中において、症例データが適正に取得され保存され、その監査証跡等も正しく保存されていることを定期的にモニタリングし、システム運用ログ等も異常検出できるようにする体制がとられていることが必要である。

### 8.2.6 EDC システムの構築

EDC システムを構築する際には EDC 構築サプライヤに業務委託するケースと依頼者が構築するケースがある。

#### 8.2.6.1 URS

EDC 構築サプライヤに業務委託する場合は、EDC 構築サプライヤ側で URS を含めた CSV 文書のひな型や SOP が揃っておりトレーサビリティが取れている場合がある。そうであっても、URS の作成の責任は依頼者にあるため、依頼者と EDC 構築サプライヤ側の URS もしくは機能仕様書とのトレーサビリティを取るか、EDC 構築サプライヤ側の URS を確認し、依頼者の要求仕様が盛り込まれた URS であることを確認したことを記録に残す必要があると考える。

依頼者が構築する場合は、依頼者が URS を作成する。

### 8.2.6.2 設定（権限）

EDC は、データ入力および署名ができる「治験責任医師」、データ入力ができる「治験分担医師」「治験協力者」、SDV チェックができる「モニター」、クエリ発行やデータレビューの結果を登録できる「DM」等の役割が考えられる。役割に対して適切な権限を付与する必要がある。本来は「治験責任医師、治験分担医師、治験協力者」のみに EDC の入力・変更の権限があるべきであるが、運用効率のために EDC のページを削除する権限を「モニター」や「DM」に与えた場合、誤ってデータ含んだページを削除する可能性も考えられるため注意して運用する必要がある。また、システムによっては適切な権限を付与できない場合もあるかもしれない。その場合は運用によって解決する必要があるため、手順書等に記載して運用対応することを明示するとともに、利用者に適切な教育を行う必要がある。

さらに、入力したデータの状態を示すものとして、SDV 実施したことを示す「SDV」、DM 等依頼者側の確認が終わったことを示す「レビュー」、レビューの効率化を図るために入力したデータを変更できなくする「フリーズ」、データを固定したことを示す「ロック」等の設定を行うことができる。各項目をどの権限が実施できるか、実施を必須にするか等は、業務プロセスにより異なるため、適切に設定する必要がある。

### 8.2.6.3 設定（クエリ・チェック）

データのチェック方法は、システムの的に判断される「ロジカル（論理）チェック」と人の確認作業により判断される「マニュアルチェック」に分けられる。

EDC には、データ入力時に基準値逸脱を判断してクエリを出すロジカルチェックや、EDC 内でプログラミングして複数項目間の値を比較してクエリを出す等の機能がある。一方、EDC 内でプログラミングすると費用の増加や構築期間が長くなる可能性があるため、データを外部出力してシステムチェックを行うこともある。

また、外部で作成したシステムクエリやマニュアルチェックを EDC に登録して対応する場合もあれば、EDC 外で対応しデータ変更が必要な場合のみ EDC のデータを修正する場合もある。

依頼者が EDC を構築する場合は、おそらく運用手順についても定められているため、上記設定について定められた手順に従い実施することになる。一方、EDC 構築サプライヤに委託する場合は、DM 業務の委託先、モニタリング業務の委託先等も異なる可能性があり、データマネジメント業務をどのように行うかを決定して、それを踏まえた EDC の設定を行い CSV 記録を残す必要がある。また、外部システムを利用した場合は、外部システムに対しても CSV を行う必要がある。

### 8.2.6.4 設定（インフラ）

特に ASP サービスを利用する際には、ASP ベンダーのみならず、自社で運用しているシステムで IT 部門が担当している部分（インターネット設定、通信速度、Firewall 等）の業

務の ASP サービスにおける役割が漏れがちである。事前に IT 部門が担当している業務についても責任と役割の確認が必要になることが多い。

#### 8.2.6.5 プログラミング

EDC の場合、チェック機能を用いる場合にプログラミングが発生する場合がある。プログラミングが発生する場合は、ソフトウェアカテゴリ分類の 5.カスタムアプリケーションに該当する。通常 EDC はカテゴリ分類 4.構成設定される製品として CSV 対応するが、プログラミングが発生するシステムチェックの場合は、その部分に対してカテゴリ分類 5.としてテストを増やす等対応が必要である。

#### 8.2.6.6 外部データ

効率的に治験を行うため、EDC に中央測定の実験検査データや ePRO のデータを系統的に eCRF に登録することができる。その場合、データのインポートについても CSV をする必要があるが、監査証跡に医療機関のユーザとしてではなく、システムとして登録したことが明示されるように対応する必要がある。

### 8.2.7 EDC システムの運用

#### 8.2.7.1 アカウント管理・ユーザ教育

ユーザが EDC を利用するにあたり、事前の教育が必要である。EDC の場合、e-Learning 等が利用できるが、ユーザが教育により EDC の利用方法を理解することが重要である。また、教育した記録についても確実に残す必要があり、利用前に行われていることが重要である。そのため、e-Learning 後でないとシステムが利用できないようシステム上で制御するか、教育を受けてからユーザアカウントを発行する等運用で対応することが望ましい。

また、異動等が発生し、権限を停止・変更する必要がある場合、アカウントの停止・変更がタイムリーに実施できるように、定期的にアカウントリストの確認をすべてのユーザに対して行う等対応が必要である。特に医療機関のユーザは、タイムリーな対応が難しいため、モニターから適切に情報を入手する必要がある。

#### 8.2.7.2 EDC システム改修（仕様の変更）

運用開始後に不具合やプロトコルの修正が発生したため、仕様を変更しシステムを改修する場合がある。その場合は仕様の変更が、運用とすでに登録されているデータや監査証跡に及ぼす影響の程度を判断して CSV を行い記録を残す必要がある。また、運用変更が発生する場合は、ユーザに対する教育も行う必要がある。

#### 8.2.7.3 EDC システムバージョンアップ

EDC システムバージョンアップは、不具合対応や、OS やブラウザのバージョンアップ



等により EDC システムベンダーから随時提供される。現環境での不具合がない場合はバージョンアップする必要がないが、大きい不具合の解消や現バージョンのサポート切れ等でアップデートしなくてはならない状況も発生する。その際はバージョンアップの変更度合いのリスクに応じてどのような対応をするか判断する必要がある。データや監査証跡に影響が発生する場合は、その確認作業も必要であり、適切に対応する必要がある。

EDC システムベンダーからどのような CSV 対応すべきかの提案等も含めて対応を行う必要がある。

### 8.2.8 治験終了時の対応

すべての症例のデータが固定され、EDC システムからデータを取り出す際、SDTM 作成に利用するデータセット（項目ごとにすべての症例のデータが保存されたデータ）と症例ごとに監査証跡を含む eCRF データが出力される。

EDC システムを廃棄する場合：

eCRF データは医療機関にデータを常にアクセスできるようにするため、eCRF データのコピーを提供する必要がある。また、EDC データの原本が何であるか定義する必要があるが、原本は監査証跡がある eCRF データにする必要がある。データセットは監査証跡がないため、原本になりえない。EDC システム上でデータが固定され出力されたデータセットが、正しいデータであることを、CSV で保証する必要がある。

eCRF データを原本とする場合は、その後の完全性と保存性をどのように担保するか決める必要がある。変更できないメディアに保存する場合や監査証跡が取得できるシステムに保存することが考えられる。

データセットや eCRF データの出力後はシステムの廃棄を行うことができる。EDC の設定を移行すれば次試験の EDC 構築を効率的に行うことができるかもしれないため、必要なデータを移行後システムの廃棄を行う。オンプレミスの場合は物理的なシステムの廃棄となるが、ASP システムの場合は EDC 構築・システムサプライヤとの契約終了となる。契約終了後のデータが EDC システムサプライヤ内でどのように処理されるかは確認する必要がある。

EDC システムを維持し続ける場合：

EDC システムとアカウントをそのまま維持しつづけても問題はない。基本的には EDC システムを廃棄する場合に準ずるが、EDC データの原本は EDC システム内のデータか出力した eCRF データであるか選択することができる。eCRF データを原本とする場合はどの時点で原本になるかを定義する必要がある。

EDC システムを維持し続ける場合は CSV を継続しなければならない。

### 8.2.9 EDC への適合性書面調査対応

EDC を利用した治験、製造販売後臨床試験及び使用成績調査に係る適合性調査等の実施

の手続きについて（平成25年3月27日 薬機審長発第0327001号）により、EDC管理シートを適合性書面調査前に提出する必要がある。

適合性書面調査における確認事項でEDC管理シートに記載された内容の詳細を確認する場合は下記になる。

- 1) EDC管理シートを使用した初回調査時
- 2) シートに記載された内容から、手順の概略等が明確に把握できない場合
- 3) 実施体制、運用手順の変更時
- 4) システムの不具合が生じている場合
- 5) その他必要な場合

また、EDC管理シートに記載された治験等で利用したEDCシステムの概要、業務委託の状況、運用手順等を参考にしながら実施状況を確認される。さらに、治験等の実施中に発生したシステムの不具合、運用手順の不順守、これまでの調査において指摘された事項およびその改善状況について、適宜状況について確認される。

そのためEDC管理シートの記入欄には具体的な運用が分かるように記載する必要がある。

### 8.3 電子的副作用報告における ER/ES 規制対応への具体的アプローチ

#### 8.3.1 はじめに

本章は、この ER/ES 指針の対象となる電子署名のうち、電子的副作用報告に利用するシステム（以下、「EDI ツール」という）に利用される電子署名を例に挙げ、この電子証明書（秘密鍵を含む）を取り扱う際の基本的な考え方を示すことを目的とする。

#### 8.3.2 本章の適用範囲

EDI ツールで利用される ER/ES 指針の対象となる電子証明書及び秘密鍵を適用範囲とする。

なお、公開鍵は漏洩等が生じても真正性に影響はないため、厳密な管理を必要としない。公開鍵については、各社の判断にて、必要な管理を行うこと。

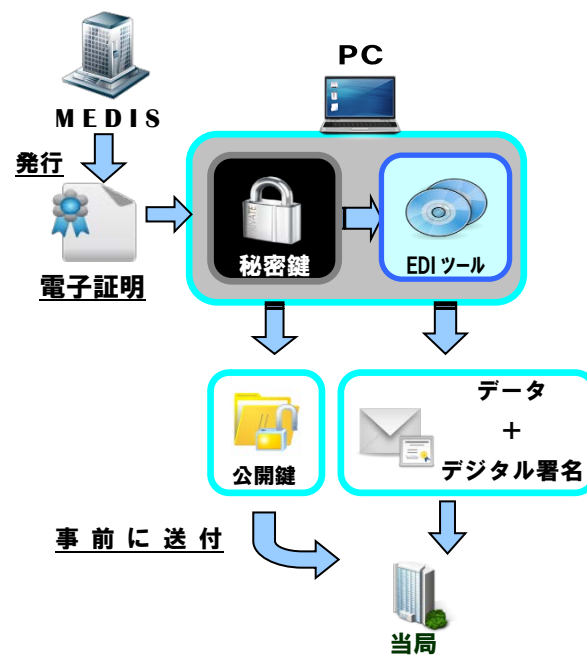


図1 電子的副作用報告のフロー

- 1) 製薬企業は、認証局（発行は MEDIS-DC）から製薬企業の代表者の電子証明書を取得し、それをを用いて PV（ファーマコヴィジランス）システムの EDI ツールに秘密鍵をインストールする。
- 2) 規制当局から入手した公開鍵を EDI ツールにインストールする。
- 3) 秘密鍵にて副作用報告データ（電子データ）に電子署名（デジタル署名）を付与し、そのデータ（副作用報告データ+電子署名）を規制当局の公開鍵にて暗号化し送信する。

- 4) データを受信した規制当局側は、規制当局の秘密鍵でデータを復号化し、事前に入手した製薬企業の代表者の公開鍵で、電子署名を検証し、当該製薬企業から送信されたデータであることを確認する。

### 8.3.3 基本的な考え方

電子的副作用報告において使用する電子署名は、秘密鍵を用いて付与されるため、本章における管理対象は、秘密鍵、及び秘密鍵の生成に利用する電子証明書となる。この秘密鍵を用いて付与される電子署名は、法人代表者の実印に相当するため、公印管理規定と同等の管理が必要となる。また、電子証明書から秘密鍵が生成されることから、この電子証明書も同等の管理が必要となる。

電子証明書及び秘密鍵は、印鑑と異なり、複製（電子的なコピー）が容易であるため、真正性を維持するために危たい化等の脅威から保護しなければならない。

当然のことながら、利用する EDI ツールはバリデートされている必要があるが、複数のシステムを切り替えて利用する場合もそれぞれのシステムにおいて適切なバリデーションを実施し、複数インストールされる電子証明書及び秘密鍵の原本の取扱いについて、明確に定めておく必要がある。

その他、継続的に業務を遂行するために、電子証明書を有効期間内に更新するなど、電子署名に特有な規程を定めておく必要がある。

本章では、電子証明書及び秘密鍵を適切に管理するために必要と考えられる最小限のチェック項目を示す。各社ポリシーにて、必要なチェック項目がある場合は、適宜、追加すること。

### 8.3.4 確認項目

#### 8.3.4.1 管理規程の確認項目

電子証明書及び秘密鍵を適切に管理するために、以下のような視点で管理規定を作成し、それに従って、管理する必要がある。

項目	記載すべき事項
前提	
目的	<input type="checkbox"/> 電子証明書の適切な使用について <input type="checkbox"/> 不正使用、紛失、盗難、破壊等の脅威から保護について
定義	<input type="checkbox"/> 電子証明書に関する用語、機関等の定義について(ユーザが記載内容を理解できる程度の記載)
電子証明書の範囲	<input type="checkbox"/> 対象となるシステム、利用者、文書
電子証明書の位置づけ	<input type="checkbox"/> 代表取締役社長印との同等性の記載 <input type="checkbox"/> 公印管理規程との関係について

役割と責任	<input type="checkbox"/> 電子証明書の管理に必要な役割と責任
電子証明書のライフサイクル	
発行申請	<input type="checkbox"/> 電子証明書管理者、電子証明書担当者等の適切な管理者、担当者の指名 <input type="checkbox"/> 社内の管理規定に則った電子証明書取得の手続き
取得手続き	<input type="checkbox"/> 認証局（発行はMEDIS-DC）の申請手続きに従った取得手順
入手と設定	<input type="checkbox"/> セキュリティ管理手順 <input type="checkbox"/> システム（EDIサーバ等）のバリデート状況 <input type="checkbox"/> 電子証明書（秘密鍵）の原本の特定について明記
失効	<input type="checkbox"/> 失効手続きの手順 <input type="checkbox"/> 失効の要件の記載
有効期間の更新	<input type="checkbox"/> 有効期間の更新手順 <ul style="list-style-type: none"> <li>・手順書に記載すべき事項 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 認証局（発行はMEDIS-DC）の更新手続きに合致する手順</li> <li><input type="checkbox"/> 更新時のリスク（システムトラブル、電子証明書の紛失、その他の危たい化）の防止、及びその対策</li> <li><input type="checkbox"/> 電子証明書の更新漏れの防止対策</li> </ul> </li> </ul>
秘密鍵の取扱い	<input type="checkbox"/> 秘密鍵の取扱いに関する手順 <ul style="list-style-type: none"> <li>・手順書に記載すべき事項 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 印鑑(実印)と同レベルの管理手順</li> <li><input type="checkbox"/> 紛失、開示、その他の危たい化を防止する対策（セキュリティ）</li> <li><input type="checkbox"/> 秘密鍵のバックアップ及び保管について</li> <li><input type="checkbox"/> 秘密鍵の破棄について</li> </ul> </li> </ul>
その他	
教育訓練	<input type="checkbox"/> 教育訓練に関する手順
緊急時対応	<input type="checkbox"/> 緊急時の対応を記載した手順 <ul style="list-style-type: none"> <li>・手順書に記載すべき事項 <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 緊急時に該当する事象の定義</li> <li><input type="checkbox"/> 被害状況の確認に関わる手順・役割</li> <li><input type="checkbox"/> 応急的な処置に関わる手順・役割</li> <li><input type="checkbox"/> 外部機関への連絡手順</li> <li><input type="checkbox"/> 事後の対応及び業務再開の手順</li> <li><input type="checkbox"/> 再発防止の為の対策手順</li> </ul> </li> </ul>

禁止事項	<input type="checkbox"/> 利用者の制限 <input type="checkbox"/> 不正使用の禁止
------	---

#### 8.3.4.2 その他（EDI ツールに関する確認項目）

電子的副作用報告に利用する EDI ツールについては、以下のような手順書を作成し、それによって、管理する必要がある。

EDI ツール	<input type="checkbox"/> EDI ツールの運用を記載した手順 ・ 手順書に記載すべき事項 <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> セキュリティの管理について(ID・パスワード等)</li><li><input type="checkbox"/> 送受信ログの管理に関わる手順(バックアップ等)</li><li><input type="checkbox"/> 送受信ログの監査についての手順・役割</li><li><input type="checkbox"/> 秘密鍵の設定及び管理に関わる手順(ストア後)</li><li><input type="checkbox"/> 受け付けられなかった場合の対応に関わる手順</li></ul>
---------	---

## 9. 参照規制・文献等：

### 9.1 国内 ER/ES 関連規制

- (1) 電子署名及び認証業務に関する法律  
(平成 12 年 5 月 31 日 法律第 102 号)
- (2) 行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律  
(平成 14 年 12 月 13 日 法律第 151 号)
- (3) 厚生労働省の所管する法令に係る行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律施行規則  
(平成 15 年 3 月 20 日 厚生労働省令第 40 号)
- (4) 民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律  
(平成 16 年 12 月 1 日 法律第 149 号)
- (5) 厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令  
(平成 17 年 3 月 25 日 厚生労働省令第 44 号)
- (6) 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について  
(平成 17 年 4 月 1 日 薬食発第 0401022 号)
- (7) 「医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針（案）」に関する意見・情報の募集結果について  
(平成 17 年 5 月 9 日 事務連絡)

### 9.2 海外 ER/ES 関連規制等

- (1) United States Code of Federal Regulations. Title 21, Part 11. “Electronic Records; Electronic Signatures.” (FDA, 1997)
- (2) Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures, Scope and Application, (FDA, 2003)
- (3) Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations (FDA, 2007)
- (4) Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products, Annex 11 Computerised Systems (EC, 2011)
- (5) Good Practices for Computerised Systems in Regulated “GXP” Environments (PIC/S, 2007)
- (6) General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff (FDA, 2002)
- (7) GAMP 5, コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ (ISPE, 2009)

### 9.3 その他関連規制等

- (1) 「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様資料提出時の取扱いについて」  
(平成21年4月1日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長 事務連絡)
- (2) 「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」  
(平成13年6月21日付医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知)
- (3) 「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様の取扱いについて」  
(平成16年5月27日付薬食審査発第0527004号 課長通知)
- (4) 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について」  
(令和元年7月5日 薬生薬審発0705第3号)
- (5) 「個別症例安全性報告の電子的伝送に係る実装ガイドの修正等について」  
(平成29年3月15日付 薬生安発第0315第1号・薬生薬審発第0315第6号 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長・審査管理課長通知)
- (6) 「EDCを利用した治験、製造販売後臨床試験及び使用成績調査に係る適合性調査等の実施手続きについて」  
(平成25年3月27日付薬機審長発第0327001号 審査センター長通知)
- (7) 「事業継続ガイドライン 第三版— あらゆる危機的事象を乗り越えるための戦略と対応 —」  
(平成25年8月、内閣府 防災担当)
- (8) Medicertified 電子証明書発行サービス  
[http://www.medis.or.jp/6\\_pki/index.html](http://www.medis.or.jp/6_pki/index.html)
- (9) 副作用等情報管理システム接続テスト実施要綱  
(医薬品医療機器総合機構)
- (10) 電子署名活用ガイド  
(電子認証局会議)



## 10. 用語の定義：

用語	定義	備考（出典等）
ASP・SaaS	ASPは、Application Service Provider（=アプリケーションサービス提供事業者）の略語。 SaaSは、Software as a Service（=サービスとしてのソフトウェア）の略語。 ASP・SaaSでは、事業者がアプリケーションソフトをデータセンターや自社施設のサーバーに保有する。 一方、中小企業などの利用者は、主にインターネットやVPN（仮想私設通信網）を経由して事業者のサーバーに接続し、アプリケーションソフトをサービスとして利用する。 また、利用者は、ライセンス（使用权）を買い取らず、料金を利用量や期間に応じて事業者へ支払うかたちをとる。	特定非営利活動法人 ASP・SaaS・IoTクラウドコンソーシアム
BCP	Business Continuity Plan 事業継続計画 企業が自然災害、大火災、テロ攻撃などの緊急事態に遭遇した場合において、事業資産の損害を最小限にとどめつつ、中核となる事業の継続あるいは早期復旧を可能とするために、平常時に行うべき活動や緊急時における事業継続のための方法、手段などを取り決めておく計画のこと	中小企業庁ホームページ
CSV	Computerized System Validation コンピュータ化システムのバリデーション 該当する GXP 規制および意図した用途への適合性を達成し維持すること。	GAMP 5
EDI ツール	規制当局が指定したメールの送受信（S/MIME（暗号化技術を利用した暗号メールの送受信方法の一種）方式にて、製薬企業と規制当局間限定で、電子メールによるデータ交換を行うツールのこと。	本書における定義
MEDIS-DC	一般財団法人 医療情報システム開発センターの略称 EDI・Gateway 利用時の電子証明書発行機関	MEDIS-DC ホームページ
URS	User Requirements Specification ユーザ要求仕様書 システムが実施すべきことを定義した文書	本書における定義
アーカイブ	プロセスまたは活動を検証する目的で、データ及びメタデータを長期間にわたって保管するための（キャビネット、部屋、建物、コンピュータ化システム等の）、指定されたセキュアな場所または設備	MHRA 「‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions」
サプライヤ	製品やサービスの供給者	本書における定義
デジタル署名	電子証明書を利用した暗号技術により、本人が作成したことを表し、かつ改ざんの有無が確認できるような本人の秘密鍵で暗号化措置された電子的な署名データをいう。	同上

用語	定義	備考（出典等）
データガバナンス	データが生成される形式にかかわらず、データライフサイクルを通して記録を保証するために、記録、処理、保持、使用されることを保証するための取り決め	MHRA 「‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions」
データライフサイクル	生成・記録されてから、（分析、変換、移行等の）処理、利用、データ保管、アーカイブ／取出し、破棄に至るまでのデータライフにおける全てのフェーズ	同上
トレーサビリティマトリクス	要件が満たされ、それぞれの要件が適切な構成設定や設計要素や設計要素までトレースできる表。また、要件が検証され、それぞれの要件が満たされていることを実証するテストや検証活動までトレースできる表。	本書における定義
バックアップ	現在の（編集可能な）データ、メタデータ及びシステム構成設定情報のコピーであり、災害復旧を含む復元のために維持されるもの	MHRA 「‘GXP’ Data Integrity Guidance and Definitions」
電磁的記録	電子的方式、磁氣的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録であって、電子計算機による情報処理の用に供されるものをいう。	電子署名法 e-文書法 省令 44 号
電子署名	電磁的記録に記録することができる情報について行われる措置であって、次の要件のいずれにも該当するものをいう。 一 当該情報が当該措置を行った者の作成に係るものであることを示すためのものであること。 二 当該情報について改変が行われていないかどうかを確認することができるものであること。	電子署名法 省令 44 号
	電磁的記録に対し、手書き署名又は捺印と同等のものとして行われる署名で、個人又は法人が作成、採用、確認、承認する一連の記号を電子化して構成したデータ。	
資料	申請等に際し当局に提出した資料	本書における定義
原資料	当局に提出した「資料」を作成するための根拠資料	同上
書面	書面、書類、文書、謄本、抄本、正本、副本、複本その他文字、図形等人の知覚によって認識することができる情報が記載された紙その他の有体物をいう。	e-文書法
電子証明書	電子署名が本人のものであることを保証するために、認証局が発行する電子的な証明書。	本書における定義
秘密鍵	電子データに電子署名を付与する際に使用する個人を特定する電子的なデータであり、電子的な実印に相当するもの。	同上
公開鍵	電子署名を検証するために使用する電子的なデータ。	同上
危たい化	紛失、盗難、漏えい等により他人によって使用され	同上

用語	定義	備考（出典等）
	得る状態になること。	

## <APPENDIX1> ER/ES 通知（全文）

厚生労働省により平成17年4月1日に発出された「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」の全文を以下に掲示する。

薬食発第0401022号

平成17年4月1日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

### 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の 利用について

医薬品・医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という。）の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等（以下「申請等」という。）に関する資料及び当該資料の根拠となるいわゆる原資料（以下「原資料」という。）について、今般、下記のとおり、電磁的記録により資料及び原資料を提出又は保存する場合の留意事項をとりまとめたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方ご配慮願いたい。なお、本通知の写しを、日本製薬団体連合会会長等の関係団体の長あてに送付していることを申し添える。

### 記

#### 1. 趣旨

医薬品等の申請等に関する資料については、行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律（平成14年法律第151号）及び民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律（平成16年法律第149号。以下「e-文書法」という。）により電磁的記録による申請や保存が認められている。また、厚生労働省に提出する資料については、「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について」（平成13年3月30日付医薬安発第39号・医薬審発第334号厚生労働省医薬局安全対策課長・審査管理課長通知）及び「「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」の一部改正について」（平成16年5月27日付薬食審査発第0527001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）において電磁的記録による提出様式が定められているところである。

上記の法令及び通知により、医薬品等の申請等においても、申請者等が提出する資料については電磁的記録により対応することが可能であるが、薬事法の趣旨を踏まえ、電磁的記

録による申請資料等の信頼性を確保するため、今般、電磁的記録により資料及び原資料を提出又は保存する場合等の留意事項を定めることとしたものであること。

## 2. 電磁的記録及び電子署名を利用する際の要件

薬事法の申請等に係る資料及び原資料を作成する際に、電磁的記録及び電子署名を利用する場合には、別紙の指針に基づいて利用すること。

## 3. 適用範囲

別紙の指針は、以下の場合に適用すること。

(1) 薬事法及び関連法令に基づいて、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等にあって提出する資料として電磁的記録又は電子署名を利用する場合

(2) 原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料として電磁的記録及び電子署名を利用する場合

なお、薬事法及び関連法令に基づいて、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等にあって提出する資料、原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料を紙媒体で作成する際に電磁的記録及び電子署名を利用する場合にあっても、可能な限り本指針に基づくことが望ましいこと。

## 4. 適用期日

本指針は、原則として平成17年4月1日以降に提出又は保管される資料について適用することとする。

## 5. 指針の見直し

本指針は、技術的な進歩及び海外の規制状況等の変化を考慮して、必要に応じて見直すこととする。

別紙

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針

## 1. 目的

本指針は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という）の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等（以下「申請等」という）に関する資料及び原資料について、電磁的記録及び電子署名を利用する際の必要な要件を定めたものである。

## 2. 用語の定義

本指針で用いる用語の定義は、「民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律」によるものの他、次のとおりとする。

### (1) 電磁的記録媒体

磁気ディスク、光ディスク、磁気テープ等の、電磁的記録を保管するためのもの。

### (2) 電子署名

電磁的記録に対し、手書き署名又は捺印と同等のものとして行われる署名で、個人又は法人が作成、採用、確認、承認する一連の記号を電子化して構成したデータ。

### (3) デジタル署名

署名者認証の暗号化技術等に基づく電子署名。

### (4) クローズド・システム

システム内の電磁的記録に責任を持つ者によって、システムへのアクセスが管理されているシステム。

### (5) オープン・システム

システム内の電磁的記録に責任を持つ者によって、システムへのアクセスが管理されていないシステム。

### (6) 監査証跡

正確なタイム・スタンプ（コンピュータが自動的に刻印する日時）が付けられた一連の操作記録。

## 3. 電磁的記録利用のための要件

### 3.1. 電磁的記録の管理方法

電磁的記録利用システムとそのシステムの運用方法により、次に掲げる事項が確立されていること。この場合、電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。

#### 3.1.1. 電磁的記録の真正性

電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること。

真正性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。

- (1) システムのセキュリティを保持するための規則、手順が文書化されており、適切に実施されていること。
- (2) 保存情報の作成者が明確に識別できること。また、一旦保存された情報を変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が明確に識別できること。なお、監査証跡が自動的に記録され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できることが望ましい。
- (3) 電磁的記録のバックアップ手順が文書化されており、適切に実施されていること。

### 3.1.2. 電磁的記録の見読性

電磁的記録の内容を人が読める形式で出力（ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等）ができること。

### 3.1.3. 電磁的記録の保存性

保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること。保存性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。

- (1) 電磁的記録媒体の管理等、保存性を確保するための手順が文書化されており、適切に実施されていること。
- (2) 保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、移行された後の電磁的記録についても真正性、見読性及び保存性が確保されていること。

## 3.2. クローズド・システムの利用

電磁的記録を作成、変更、維持、保管、取出または配信をするためにクローズド・システムを利用する場合は、3.1 に記載された要件を満たしていること。また、電子署名を使用する場合には、4. に記載された要件を満たしていること。

## 3.3. オープン・システムの利用

電磁的記録を作成、変更、維持、保管、取出または配信をするためにオープン・システムを利用する場合は、3.1 に記載された要件に加え、電磁的記録が作成されてから受け取られるまでの間の真正性、機密性を確保するために必要な手段を適切に実施すること。追加手段には、電磁的記録の暗号化やデジタル署名の技術の採用などが含まれる。さらに、電子署名を使用する場合には、4. に記載された要件を満たしていること。

## 4. 電子署名利用のための要件

電子署名を利用する場合は、電子署名の信頼性を確保するために、以下の要件を満たすこと。

- (1) 電子署名及び認証業務に関する法律(平成12年5月31日法律第102号)に基づき、電子署名の管理・運用に係る手順が文書化されており、適切に実施していること。
- (2) 電子署名は、各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰にも再使用、再割当しないこと。
- (3) 電磁的記録による資料について電子署名を使用する場合は、署名された電磁的記録には以下の全項目を明示する情報が含まれていること。
  - 署名者の氏名
  - 署名が行われた日時
  - 署名の意味(作成、確認、承認等)
- (4) 電磁的記録に付された電子署名は、不正使用を防止するため、通常の方法では削除・コピー等ができないように、対応する各々の電磁的記録とリンクしていること。

## 5. その他

医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は、電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくこと。



## <APPENDIX2> ER/ES 規制対応に係るユーザ要件（例示）

ER/ES 通知で求めている要件を以下に例示としてまとめた（「要件 No.」欄では関連のある項目には枝番を付したが、このような No.付与・記載方法も含めて例示である）。

これらの要件は、対象システムに対するリスク評価を行った上で、各社で対応の程度・優先度等を考慮すること。必要に応じて要件を細分化して構わない。

リスク評価に際しては、GAMP 5 の記載等を参考に、根拠が示され文書化されたリスク評価を行い、再現性を確保すること。

### ・真正性

要件 No.	要件の説明	優先度
ERES-1	記録と共にメタデータ（監査証跡等）を保存し、電磁的記録の完全性を確保すること	
ERES-2	機能または運用にて電磁的記録の正確性を確保すること	
ERES-3	障害時における対策を確立し、電磁的記録の信頼性を確保すること。	
ERES-4	電磁的記録の保護対策として、不測の瞬間停電や電圧変化等に備え、UPS（無停電電源装置）やその他のバッテリーバックアップ手段を講じること	
ERES-5	システムのセキュリティを保持するための規則、手順（システムの日付/時刻管理手順を含む）が文書化されており、適切に実施されていること	
ERES-5.1	システムへのアクセスが許可されている者のみシステムにアクセスできること（システムへのアクセスが許可されていない者によるシステムへのアクセスを排除すること）	
ERES-5.2	一つの電磁的記録への複数ユーザによる同時更新は、許可されないこと	
ERES-5.3	電磁的記録の更新に失敗した場合には、記録に関連した全てのフィールドが更新前の状態に保持されること	
ERES-5.4	「システムのセキュリティを保持するための規則、手順」が適切に実施されていることを、定期的に確認すること	
ERES-5.5	改ざんやウイルス・ハッカー等の脅威からシステムを保護するため、セキュリティ対策を講じること。	
ERES-6	保存情報の作成者が明確に識別できること。また、一旦保存された情報を変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が明確に識別できること。	
ERES-6.1	監査証跡機能が自動的に記録され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できること	
ERES-7	電磁的記録のバックアップ手順が文書化されており、適切に実施されること	
ERES-7.1	電磁的記録のバックアップは、同じ物理ディスクではない場所に作成すること	
ERES-7.2	電磁的記録のバックアップは、システム本体とは離れた場所で、鍵のかかる場所に保管すること	

### ・見読性

要件 No.	要件の説明	優先度
ERES-8	電磁的記録の内容とその意味を管理し、電磁的記録の見読性を確保すること *例：電磁的記録のある数値データが、“1”であれば「正常」を、“2”であれば「異常」を意味する場合に、数値データ（1,2）と共にその意味（正常、異常）を維持、保管、および出力すること	

## ・保存性

要件 No.	要件の説明	優先度
ERES-9	電磁的記録媒体の管理等、保存性を確保するための手順が文書化されており、適切に実施されていること	
ERES-10	保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、移行された後の電磁的記録についても真正性、見読性及び保存性が確保されていること	

## ・オープン・システムの利用

要件 No.	要件の説明	優先度
ERES-11	クローズド・システム利用の要件に加えて、電磁的記録が作成されてから受け取られるまでの間の真正性、機密性を確保すること 例：暗号化やデジタル署名等	

## ・電子署名の利用

要件 No.	要件の説明	優先度
ERES-12	電子署名の管理・運用に関わる手順を文書化し、適切に実施すること	
ERES-13	電子署名は、個人を特定できる唯一のものとし、再利用・再割り当てしないこと	
ERES-14	電子署名を使用する際、以下の項目を明示する情報を含むこと <input type="checkbox"/> 署名者の氏名 <input type="checkbox"/> 署名が行われた日時 <input type="checkbox"/> 署名の意味（作成、確認、承認等）	
ERES-15	不正使用を防止するため、通常の方法では削除・コピー等が出来ないように対応する電磁的記録とリンクすること	

## ・教育訓練

要件 No.	要件の説明	優先度
ERES-16	システムを開発、管理・運用、もしくは利用する社員、システム管理者、ユーザ等は、必要な教育訓練を受け、その受講記録を残すこと	

**<APPENDIX3> 本書作成メンバー**

電子化情報部会タスクフォース4サブタスクフォースメンバー（順不同）

渡辺 博司（タスクフォースリーダー）	第一三共株式会社
飯嶋 真弘（サブタスクフォースリーダー）	ゼリア新薬工業株式会社
新井 芳邦	興和株式会社
新開 浩平	キッセイ薬品工業株式会社
丸山 淳（～2019/03）	グラクソ・スミスクライン株式会社
櫻井 和之（2019/5～）	大塚製薬株式会社

タスクフォース4レビューメンバー

小出 俊彦	旭化成ファーマ株式会社
榊原 淳人	株式会社三和化学研究所
川上 宏一	大正製薬株式会社
小林 冬樹	Meiji Seika ファルマ株式会社
友田 裕子	株式会社ヤクルト本社
小野 由起	株式会社大塚製薬工場