FDA CSA ドラフトガイダンスの概説と GxP 領域への適用の検討と考察

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会

電子化情報部会 タスクフォース 4

2024 年 7 月 5 日

【免責事項】
本資料の記載内容は、現時点の情報に基づき記載しています。本資料を利用した結果生じた損害について、日本製薬工業協会は一切責任を負いません。

＜改定履歴＞

版数	発行日	改定理由
1.0	2024 年 7月 5 日	初版作成

用語の定義

本書で用いる用語を以下のとおり定義する。

表 1　用語の定義

用語	定義
GAMP	ISPE（国際製薬技術協会）が発行している CSV に関する実践ガイドライン。
コンピュータ化システムバリデーション（CSV: Computerized System Validation）	CSV は、コンピュータ化システムが、要求仕様等に定めた要件に合致して設計され、据え付けられ、システムの稼働環境および稼働状態において、機能および性能を発揮することを確認する活動を指す。コンピュータ化システムには、コンピュータシステムだけでなく、コンピュータシステムで統合された工程または作業、およびコンピュータシス テムにより実現される機能を利用する業務プロセスが含まれる。
CDRH	医療機器・放射線保健センター。FDA に属する機関のひとつ。医療機器などの安全性と効果の確保などに関する規制などを担当している。
CBER	生物製剤評価研究センター。FDA に属する機関のひとつ。生物学的医薬品、ワクチン、血液製剤などの規制などを担当している。
CDER	医薬品評価研究センター。FDA に属する機関のひとつ。医薬品の開発、審査、承認、市場監視などに関する規制などを担当している。
COTS	COTS（Commercial Off-The-Shelf）とは、特別な調整や開発を必

	要とせずにそのまま使用できる市販されている既製品を指す。IT分野では機器やソフトウェア、情報システムなどの開発や製造、調達などにおいて、一部または全体に市販の既製品を採用することも指す。
Part 11	FDA 21 CFR Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures のこと。電子記録・電子署名に関する規制。
Part 820	FDA 21 CFR Part 820 Quality System Regulation (QSR)のこと。医薬品および医療機器の製造に関わる品質システムの妥当性を確保するために、米国食品医薬品局（FDA）が定める規制。医療機器の品質と安全性を確保するために cGMP 要件を規定している。
IEC62304	IEC62304 は医療機器ソフトウェアのライフサイクルを定義した国際規格。 医療機器ソフトウェアに起因する事故への対策のために作成され、設計や検証をリスク分析・評価の結果に基づいて行うなど、リスクベースアプローチを重視した規格である。

目次

1. はじめに

近年、IT 技術の進化に伴うデジタル化の促進により、製薬業界のビジネス環境は急速に変化している。このデジタルトランスフォーメーションは製品開発から製造、品質管理、さらには規制遵守まで、製薬業界のあらゆる側面を進化させている。その一方、この急速なデジタル化の進展は、コンピューターソフトウェアの品質保証をより困難で労力を要する活動に変容させている。したがって、ソフトウェアの品質保証を的確かつ効率的に実施できなければ、医薬品の安全性と品質を保つことができない時代になっていると言える。

このような状況のなか、米国食品医薬品局（FDA）の医療機器・放射線保健センター（CDRH）がコンピューターソフトウェアの品質保証に関する新たなドラフトガイダンスを発表した。それが「Draft Guidance on Computer Software Assurance for Production and Quality System Software」（以降、「本ガイダンス）と称す）である。本ガイダンスは医療機器分野におけるソフトウェア品質保証を対象としているが、製薬業界のソフトウェア品質保証でも十分適用できる内容となっている。まだドラフト段階であり正式化の時期は未定だが、正式化された際には製薬業界のコンピュータ化システムバリデーション（CSV）の考え方にも大きな影響があると予想される。

本書では、FDA が開催した本ガイダンスのウェブ説明会の資料をベースに、本ガイダンスの目的、適用範囲、および Computer Software Assurance（以降、「CSA」と称す）の概念を解説する。それに加え、日本の製薬業界が本ガイダンスをどのように解釈し、どのように実践すれば、患者の安全性と製品品質の向上に貢献できるかを考察する。

デジタル化が進む製薬業界において、ソフトウェアの品質保証は今後ますます重要になる。本書が、日本の製薬業界におけるソフトウェア品質保証の発展と実践の一助となれば幸いである。

2. 本書の趣旨

本書では、FDA が 2022 年 10 月 27 日に開催した CSA のウェブ説明会の資料をベースに、本ガイダンスの目的、適用範囲、および CSA の概念を解説する。本書の図 2～6 は、FDA が提供する説明資料 (https://www.fda.gov/media/162627/download?attachment) を和訳したものである。それに加え、日本の製薬業界が本ガイダンスをどのように解釈し、どのように実践すれば、患者の安全性と製品品質の向上に貢献できるかを考察する。本書における考察はタスクフォース 4 独自の検討結果であり、GAMP5 をはじめとする関連ガイダンスとの完全な整合性を保証するものではない。なお、本ガイダンスで用いられる用語はドラフトから正式化される際に変更される可能性があるため、本書ではオリジナルの英語表記をできる限り採用し、独自の日本語訳は最小限にとどめている。また、本書はドラフトガイダンスをベースとした解説書であるため、本ガイダンスが正式化された際は、本書を改めて評価する。

3. CSA ドラフトガイダンスの解説

3.1 Introduction

本ガイダンスの「Introduction」では、本ガイダンスの発行主体、目的、対象、関連規制要件などが述べられている。本項では、その要約と解説を行う。

＜発行主体＞

本ガイダンスの発行主体は、FDA の医療機器・放射線保健センター (CDRH) および生物製剤評価研究センター (CBER)である。また、医薬品評価研究センター (CDER)、配合製品局 (OCP)、および規制問題局 (ORA)とも協議を行ったうえで取りまとめたと記載されている。つまり、本ガイダンスは医療機器分野を対象としているが、将来的には医薬品分野に適用される可能性が高いと考えられる。

＜目的と対象＞

本ガイダンスの目的は、「医療機器の製造または品質システムの一部として使用されるコンピューターソフトウェアおよび自動データ処理システム」の品質保証活動における推奨事項を提供することである。本ガイダンスでは、その新しいソフトウェア品質保証のアプローチとして、「Computer Software Assurance」（以下、CSA と表記）という概念を提起している。なお、本書では、「コンピューターソフトウェアおよび自動データ処理システム」を総称して「ソフトウェア」と表記する。

「医療機器の製造に使用されるソフトウェア」を端的に表現すると、医療機器の設計、開発、製造を直接的に担うソフトウェアであり、「品質システムに使われるソフ

トウェア」とは、監査、CAPA、手順管理、苦情管理、教育訓練などの医療機器の品質を支えるためのソフトウェアと言える。これらの用途のソフトウェアは 21 CFR Part 820（以降、Part 820）の 70 (i)にてバリデーションが求められているが、下記の通り、その要求事項は明確ではない。

> Part 820.70 (i) *Automated processes*.
>
> When computers or automated data processing systems are used as part of production or the quality system, the manufacturer shall validate computer software for its intended use according to an established protocol. All software changes shall be validated before approval and issuance. These validation activities and results shall be documented.

> Part 820.70 (i) 自動化工程
>
> コンピュータまたは自動化データ処理システムが製造または品質システムの一部として使用される場合、医療機器製造業者は、確立された手順に従ってそのソフトウェアが Intended Use を満たしていることを保証する必要がある（バリデーションする必要がある）。また、そのソフトウェアのいかなる変更も、承認および発行の前に妥当性が確認されていなければならない。これら一連のバリデーション活動および結果は文書化されなければならない。

また、Part 820. 70 (i)の手引きである「General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff」（以下、「GPSV ガイダンス」と呼ぶ）においても具体的なバリデーションのアプローチは示されず、概念的な説明にとどまっている。この結果、医療機器製造業者は、医療機器の製造または品質システムの一部として使用されるソフトウェアのバリデーション要件の明確化を長く FDA に期待していた。これを踏まえ、FDA は本ガイダンスによって、そのようなソフトウェアに求められるバリデーションの基準を示した。

特に、本ガイダンスは以下に重点を置いている。

- CSA は、医療機器の製造または品質システムに用いられるソフトウェアの信頼性の確保に求められる品質保証活動をリスクベースで決定するための手法であり、すでに自社内で実施されている品質保証活動に加えて、どのような品質保証活動を追加的に実施すべきかの判断を可能にする手法であること
- CSA は、Part 820. 70 (i)で求められる CSV 要件を満たすために必要な客観的なエビデンスを残すための様々な活動やテスト手法を提示すること

つまり、本ガイダンスは、FDA として許容可能なソフトウェアのリスク評価手法、リスク評価の結果に見合った品質保証活動（テスト含む）の実践手法、そして品質保証活動の適切な文書化の手法、を提示していると言える。

＜対応する規制要件＞

本ガイダンスは、Part 820.70 (i)で求められる CSV 要件の手引きにあたる GPSV ガイダンスの第 6 章の「VALIDATION OF AUTOMATED PROCESS EQUIPMENT AND QUALITY SYSTEM SOFTWARE」にとって代わる。また、本ガイダンスが正式化された際には、CDER が GxP 分野の CSV 活動への適用を認める可能性がある。

3.2 Background

FDA は医療機器製造業者に対して Part 820 に準拠した医療機器の製造を求めるとともに、Part 820.70 (i)において医療機器の製造または品質システムの一部として使用されるソフトウェアが Intended Use（意図する用途）を満たしていることの保証、つまり CSV の実施を要求してきた。また、FDA は、自動化、ロボット化、シミュレーション、デジタル技術の導入などによる製造技術の進歩が、医療機器製造業者のエラーを減らし、リソースを最適化し、患者のリスクを軽減し、結果として医療機器の品質、安定供給、そして安全性を向上させることに大きな期待を寄せている。さらに、FDA は GPSV ガイダンスの中で、ソフトウェアの Intended Use を満たすためにはソフトウェア開発プロセスに起因する欠陥の作り込みを防ぐ仕組み（Software Quality Assurance）が必要であり、テストに頼るだけでは不十分あると述べている。加えて、医療機器製造業者はリスクベースアプローチを適用することでより効果的な品質保証活動が可能であり、結果的に Part 820 で求められる CSV 要件を満たすことにも役立つと述べている。

その一方、医療機器製造業者は製造または品質システムの一部として使用されるソフトウェアの CSV 要件（Part 820.70 (i)）に対する FDA の期待の明確化を求めており、ソフトウェアの性質が急速に変化していることも考慮してより反復的でアジャイルな CSV アプローチを望んでいる。

本ガイダンスは、このような FDA と医療機器製造業者の期待を背景に発出された。

3.3 Scope

本ガイダンスは、Part 820.70 (i)に対するガイダンスであり、製造または品質システムの一部として使用されるソフトウェアを対象としている。これらは、医療機器の設計、開発、製造、品質システムに使用されるソフトウェアなどが該当する。一方で、SaMD

（Software as a Medical Device）などのそれ自体が医療機器として使用されるソフトウェアや、SiMD（Software in a Medical Device）などの医療機器の一部として使用されるソフトウェアは本ガイダンスの対象外となっている。これは、SaMD や SiMD のバリデーションは GPSV ガイダンスや IEC62304 などによってすでに明確化されているためと考えられる。本ガイダンスの対象ソフトウェアを図示すると下記のようになる（図１）。

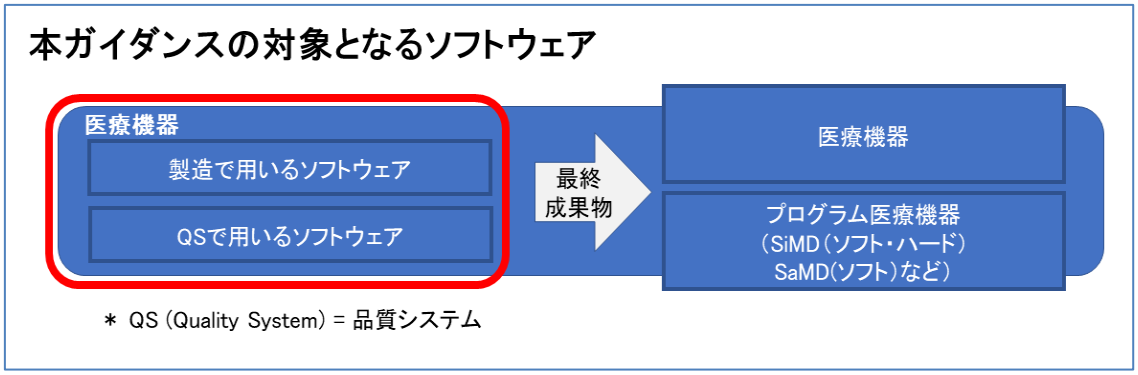

図 1. CSA ドラフトガイダンスが対象とするソフトウェア

3.4 Computer Software Assurance（CSA）

CSA は、ソフトウェアが Intended Use に適合していることを確立し、その状態を維持し、それを記録によって証明可能にするリスクベースアプローチである。医療機器製造業者は、製造の監視・操作、異常の検知・通知、製造データの転送・分析など、さまざまな用途でソフトウェアを使用しているため、各ソフトウェアのリスクに見合った品質保証活動を実施することが非常に重要である。

＜CSA の 4 つのステップ＞

CSA は、4 つのステップで構成されており、考慮すべき順序に沿ったフローとなっている。

- STEP1：Intended Use の決定
  製造または品質システムの一部として使用されるソフトウェアの Intended Use を決定
- STEP2：リスク評価
  ソフトウェアが意図した通りに機能しなかった場合のリスクレベルを評価
- STEP3：品質保証活動
  そのリスクレベルに見合った品質保証活動を決定
- STEP4：記録と文書化
  ソフトウェアが意図した通りに機能することを示す十分な証拠を含む適切な記録を作成

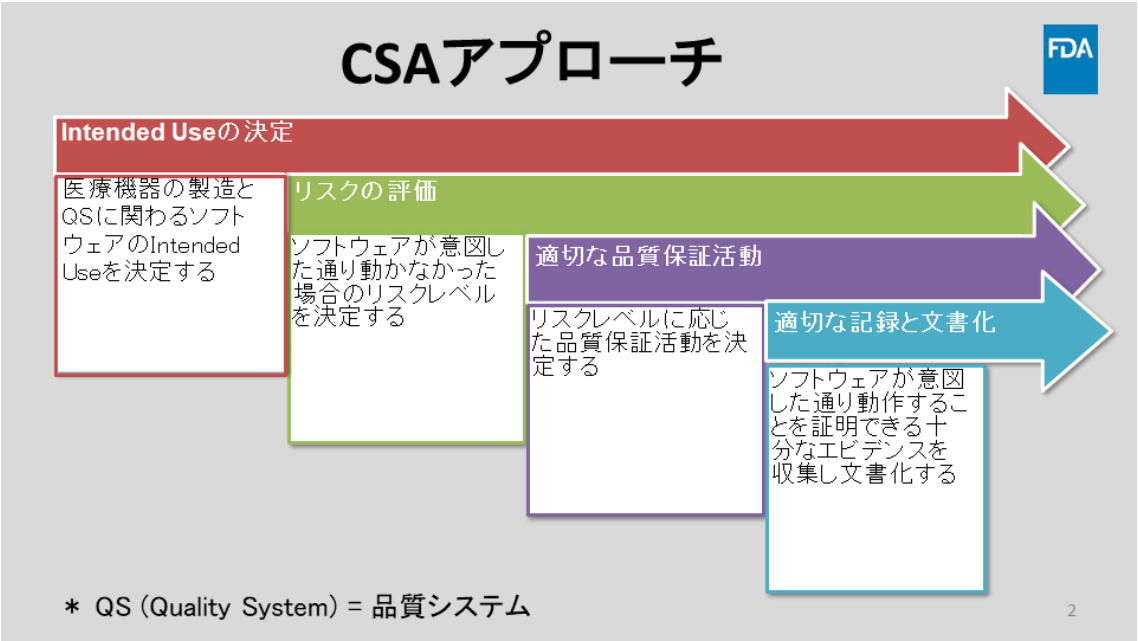

図 2. CSA アプローチの全体像

3.5 Computer Software Assurance Risk Framework

3.5.1 STEP1: Identifying the Intended Use

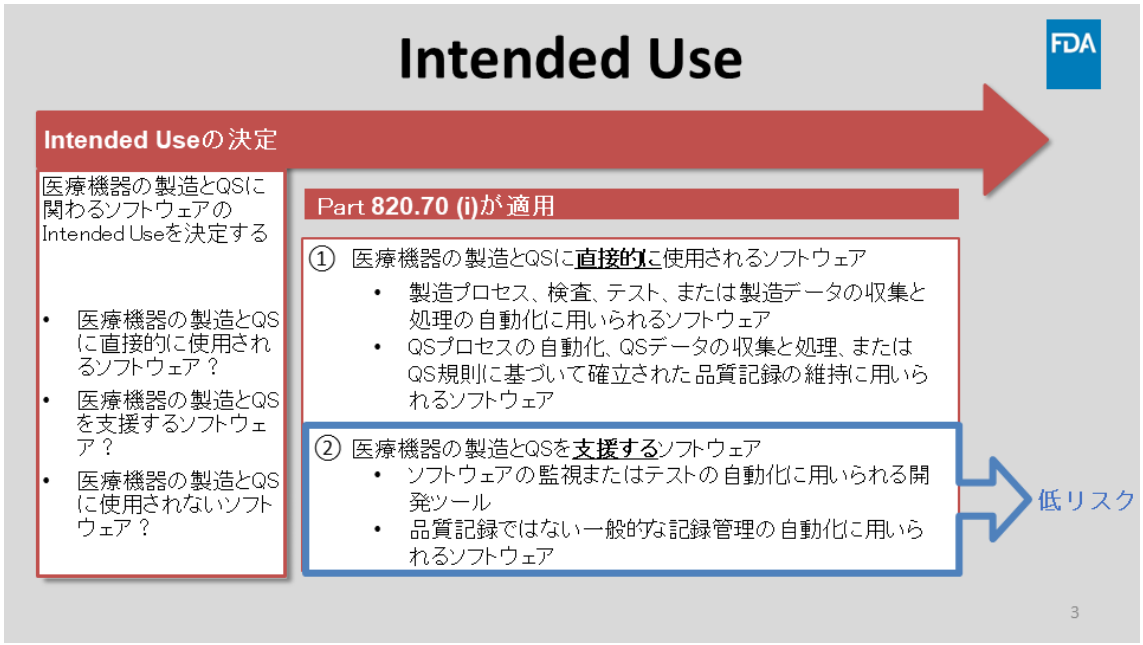

図 3. CSA アプローチの STEP1（Intended Use）

＜Intended Use の決定＞

Part 820.70 (i)は、医療機器製造業者が製造または品質システムの一部として使用されるソフトウェアをその Intended Use に基づいてバリデーションすることを求めている。本ガイダンスでは、医療機器製造業者が、まず当該ソフトウェアの Intended Use が Part 820 の対象となるかを判断することを推奨している。この判断にはさまざまな要素の考慮が必要となるが、最も重要な点はソフトウェアの Feature、Function または Operation が、①製造と品質システムの一部として「直接」的に使用されるか、それとも②「支援」しているにすぎないか、という点である。Feature, Function, Operation は以下のように定義される。

- Feature: ソフトウェアの Function の構成要素（プログラムモジュールなど）。Feature が結合されて Function を構成するが、Feature 単体の動作や結果はユーザーが直接的には感じにくいもの。

- Function：いわゆる機能仕様書に記載されるレベルのソフトウェアの機能（電子署名、監査証跡、帳票出力など）であり、ユーザーが動作・結果を感じられるもの。

- Operation：業務プロセスにおける実務を遂行するために行うソフトウェア上での一連の操作であり、複数の Function を複合的に用いた実務上のユースケース。

FDA は、医療機器製造業者がソフトウェアの Intended Use を確立するには、ソフトウェアの全体ではなく、個々の Feature, Function, Operation ごとに Intended Use を定義する必要があると述べている。これは、製造または品質システムに用いられるソフトウェアは通常複数の機能で構成されており、ソフトウェア全体で Intended Use を定義するには複雑すぎる場合が多いためである。

「直接的な使用」を目的とするケース: ①

製造または品質システムの一部として直接的に使用されているケースとは、そのソフトウェアの Feature, Function または Operation が、製造そのもの、あるいは製造プロセスの自動化、検査、テスト、または製造データの収集と処理を目的とする場合である。また、品質システム規制の下で確立された品質記録の収集、処理、または維持を目的とする場合もこれに該当する。すなわち、品質記録の維持管理を直接的に行うソフトウェアもこれに該当する。つまり、Part 820 で求められる医療機器の製造または品質保証活動に関する要件を直接的に担うソフトウェアが該当する。

「支援」を目的とするケース: ②

製造または品質システムを支援しているケースとは、そのソフトウェアの Feature, Function, Operation が、①のソフトウェアの支援を目的としている場合である。例え

ば、①のソフトウェアのシステムライフサイクルを支援する目的のソフトウェアはこれに該当する。一例では、①のソフトウェアのテストスクリプトの作成や実行を目的とするソフトウェアなどが該当する。他にも、品質記録にあたらない一般的な記録の維持管理を自動化するソフトウェアもこれに該当する。

これら両方の種類のソフトウェアは医療機器の製造および品質システムの一部として使用されていると考えられるため、Part 820.70 (i)に基づいてバリデーションされなければならない。しかし、製造または品質システムの一部として直接的に使用されるソフトウェア（①のケース）に比べて、製造または品質システムの一部として直接使用されるソフトウェアを支援するソフトウェア（②のケース）の方が、一般的にリスクレベルは低いと考えられる。

＜Feature, Function, Operation ごとの Intended Use>

ソフトウェアは、そのソフトウェアを構成する個々の Feature, Function, Operation によって、一つまたはそれ以上の Intended Use を持つ場合がある。個々の Feature, Function, Operation が製造または品質システム内で異なる Intended Use を持つ場合、それらは異なるリスクを有するため、求められる品質保証活動のレベルも異なる可能性がある。

この点について、市販のオフ・ザ・シェルフ（COTS）の表計算ソフトを例に説明がなされている。例えば、表計算ソフトの基礎的なデータ入力機能を用いて硬化プロセスの時間と温度を記録する場合、この表計算ソフトは製造や品質データの生成や評価を直接的に担っているわけではなく、品質システム記録の作成を支援しているだけに過ぎない（②のケースに該当）。この場合、この表計算ソフトの Intended Use のリスクは低いと考えられる。Intended Use が低リスクである場合、医療機器製造業者は製造元のバリデーション記録や自社での導入記録（IQ）を評価するだけでも十分な品質保証を得ることができ、自社での追加的な品質保証活動は行わずともバリデートされた状態であるとみなすことができる。その一方、医療機器製造業者がその表計算ソフトのマクロ作成機能を用いてカスタムアプリケーションを作成し、それが製造や品質システムに直接的に使用される場合（上記の①に該当）、リスクは当然高くなる。例えば、そのマクロが自動的に計算する硬化時間や温度を用いて硬化プロセスのモニタリングを行っている場合、医療機器製造業者側での追加的な品質保証活動が必要になると考えられる。

上記の通り、FDA は、医療機器製造業者が個々の Feature, Function, Operation の Intended Use を十分に検討し、リスクベースでの品質保証戦略を確立することを推奨

している。しかし、ソフトウェア全体で Intended Use が一つしかない場合は、Feature, Function, Operation ごとに Intended Use を定義する意義がないため、そのソフトウェア全体の Intended Use に基づいた品質保証活動をリスクベースで判断してもよいとしている。

いずれにしても、Feature, Function, Operation が製造または品質システムの一部として使用されているかの判断、そしてその判断（リスクレ評価）の基準は、主観によるバイアスを避けるため標準操作手順（SOPs）で定義されるべきと述べられている。

また、①にも②にも該当せず、Part 820.70 (i)の対象外となるソフトウェアにも言及されている。例えば、製造または品質システムの支援（②のケース）を直接的には行わないソフトウェアはこれに該当する。具体的には、一般的なビジネスプロセスやオペレーションを管理するためのソフトウェア（例：メール、会計アプリケーション）や、製造や品質システムに特化しないインフラの構築または維持のためのソフトウェア（例：ネットワーキング、運用保守を目的としたソフトウェア）などが該当する。

3.5.2 STEP2: Determining the Risk-Based Approach

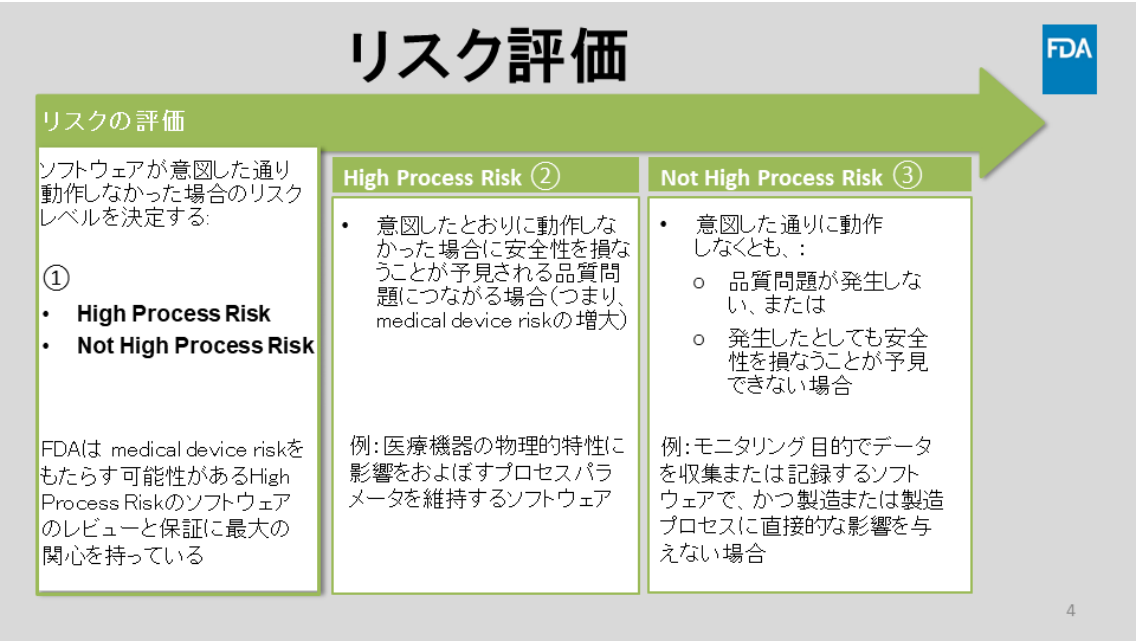

図 4. CSA アプローチの STEP2（リスク評価）

＜リスクの分類＞：①

ソフトウェアの Intended Use が Feature, Function, Operation ごとに決定された後、その Intended Use が損なわれた場合に発生する患者やユーザーの安全性への影響を評価する。患者やユーザーの安全性が損なわれると予見できる場合は「High Process Risk」、品質問題が発生しない、または安全性が損なわれる可能性が予見できない場合は「Not High Process Risk」、と定義される。High Process Risk は医療機器に意図しない影響が出ることによって患者やユーザーの安全性が損なわれるため Medical Device Risk とも呼ぶ。また、FDA は「High Process Risk (Medical Device Risk)」を有するソフトウェアが適切にレビューされ品質保証されているかに最大の関心を持っている。このため、本ガイダンスでは、リスクをあえて二元的に単純化し、High Process Risk (Medical Device Risk)と Not High Process Risk に分類している。

＜High Process Risk＞：②

本ガイダンスでは、High Process Risk（Medical Device Risk）を有する代表的な Feature, Function, Operation として、以下の例が紹介されている。

- プロセスパラメータ（製品の物理的特性や、デバイスの安全性や品質に不可欠とされる製造プロセスに影響を与える温度、圧力、湿度など）の維持・管理を担っている場合
- 人間によるエラー検知やレビューがほとんどまたは全くない状態で製品やプロセスの測定、検査、分析、または適合性の判断を担っている場合
- 人間の監視やレビューがない状態で、データモニタリングや他のプロセスからの自動フィードバックに基づいてプロセスの修正やプロセスパラメータの調整を担っている場合
- 医療機器の安全な操作に必要な使用説明書やその他の患者に提供されるラベリングの作成を担っている場合
- さらに、医療機器製造業者がデバイスの安全性および品質に不可欠だと考えるデータのモニタリングの自動化を担っている場合

これらの例から分かる通り、High Process Risk とは、ソフトウェアの Feature, Function, Operation の不具合や障害が患者やユーザーの安全性に直接的に影響することが予想され、かつそれを検出できる人的なレビューが存在しない場合と考えられる。

また、FDA は、High Process Risk を有する Feature, Function, Operation がどのようにコントロールされているかに最大の関心を持っていると述べている。これは、High Process Risk を有する Feature, Function, Operation に障害や不具合が起きると、

Medical Device Risk をもたらす可能性があるからである。医療機器製造業者によってはプロセスリスクをより詳細に Moderate、Low など分類する場合もあるが、それらは本ガイダンスの Not High Process Risk に該当するとみなされる。つまり、FDA が医療機器製造業者の行うソフトウェアのリスク評価で最も注目する点は、患者およびユーザーの安全性に影響がおよぶ High Process Risk を有する Feature, Function, Operation が適切に特定されて十分なコントロールが確立されている状況であるかという点である。

＜Not High Process Risk＞：③

対照的に、Not High Process Risk としては以下のような例が示されている。

- 製造やプロセスのパフォーマンスに直接影響を与えないが、監視やレビューの目的でプロセスからデータを収集・記録する場合
- 品質システムの一部として使用され、CAPA のワークフロー、苦情の自動ログ記録・追跡、変更管理の自動化、手順管理の自動化に用いられる場合
- データの管理（処理、保存、および/または整理）、既存の計算の自動化、プロセス監視の強化、または確立されたプロセスで例外が発生した場合のアラート通知を担っている場合
- 製造または品質システムを支援するために使用される場合

これらの例から分かる通り、Not High Process Risk とは、ソフトウェアの Feature, Function, Operation の不具合や障害が患者やユーザーの安全性に影響するような品質問題につながらない場合と考えられる。これは、ソフトウェアの Feature, Function, Operation の障害や不具合がそもそも品質問題につながらない場合と、品質問題は起こるが患者やユーザーの安全性に影響しない場合がある。

3.5.3 STEP3: Determining the Appropriate Assurance Activities

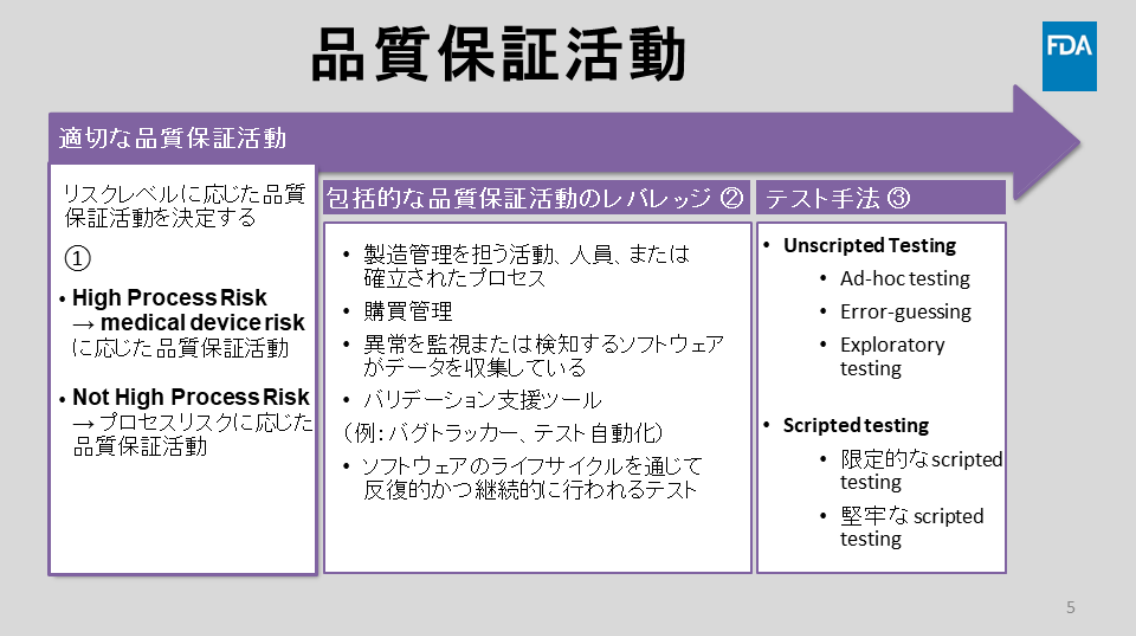

図 5. CSA アプローチの STEP3（品質保証活動）

＜品質保証活動の決定＞：①

FDA は、Feature, Function, Operation ごとのリスクに応じた品質保証活動を推奨している。ひとつ前のステップ（STEP2：リスク評価）において、Feature, Function, Operation それぞれのリスク（High Process Risk または Not High Process Risk）を決定した後、そのリスクに応じた適切な品質保証活動を決定する。

＜包括的な品質保証活動の活用（レバレッジ）＞：②

これまでのソフトウェアの品質保証活動ではテストに重点が置かれてきたが、本ガイダンスでは、医療機器製造業者が包括的な品質保証活動を重視することを求めている。具体的には、医療機器製造業者はまずそのソフトウェアに対して既に適用されている品質保証活動を評価し活用（レバレッジ）することを求めている。既に適用されてる品質保証活動には、以下のようなものがある。

- 製造においてコントロールを提供する活動、人、および確立されたプロセス
  - ＞ 製造におけるモニタリングなどのプロセスは、データの信頼性を担保する仕組みと考えられるため
- 購買におけるベンダー評価・管理の仕組み

    - 確立されたソフトウェアベンダーの選定プロセス（評価、監査、契約などを含む）によって、ソフトウェアの品質保証の一部を担っていると考えられるため
- プロセスにおけるコントロール（品質問題発生後のプロセス）
    - プロセスが十分に理解され、すべての重要なプロセスパラメータがモニタリングされ、そのプロセスの出力も確認されている場合、それらは Feature, Function, Operation に障害や不具合が起こった場合に生じる品質問題を速やかに検知し解消できる品質保証活動とみなせるため
- ソフトウェア内でのデータのモニタリング（品質問題発生前の異常の検出）
    - ソフトウェア自体にソフトウェア内の問題や異常を監視または検知する機能が備わっている場合、ソフトウェアの障害や不具合による品質リスクの発生を低減できる品質保証活動とみなせるため
- バリデーション管理ツール
    - バグトラッカーや自動テストなどのツールを用いている場合、製造や品質システムで使用されるソフトウェアの品質保証がより効果的に機能しているとみなせるため
- 反復的かつ継続的なテスト
    - ソフトウェアのライフサイクル全体を通じてテストが反復的かつ継続的に行われている場合、製造や品質システムで使用されるソフトウェアの品質保証がより効果的に機能しているとみなせるため

上述の通り、High Process Risk を有する Feature, Function, Operation は、患者またはユーザーの安全性に影響すると予見されるため（Medical Device Risk）、FDA が求める品質保証活動の厳格さは高いものとなる。対照的に、Not High Process Risk の Feature, Function, Operation は、患者またはユーザーの安全性に影響すると予見されないため、FDA が求める品質保証活動の厳格さは相対的に低くなる。例えば、STEP1（Intended Use の決定）で言及された「支援する」ソフトウェアのリスクは低いと考えられるため、品質保証活動の労力もそれに応じて少なくできる。

また、「支援する」ソフトウェアの品質保証活動を考える際には、製造や品質システムで直接的に実施されている品質保証活動（プロセスコントロールなど）が「支援する」ソフトウェアの不具合や障害の検出を実質的に担っているとも考えられる。このため、「支援する」ソフトウェアのベンダーの検証記録、ソフトウェアのインストールまたは設定検証の記録などを評価し活用することで、この「支援する」ソフトウェアが意図した通りに動作することを十分に保証することができる。したがっ

て、「支援する」ソフトウェアに対する追加の品質保証活動（例えば、後述の Unscripted Test や Scripted Testing）は不要と判断できる場合もある。

FDA は、ここまでに述べた品質保証活動は医療機器製造業者が通常実施している包括的な品質保証活動の一部であると考えているため、テスト活動を軽減できる余地は大きいと考えている。一方で、もし Feature, Function, Operation に追加的な品質保証活動が必要と判断された場合は、テスト活動を実施することを推奨している。

＜テスト手法＞：③

本ガイダンスでは、追加的な品質保証活動として行われるテスト手法として、Unscripted Testing と Scripted Testing をリスクに応じて使い分けることを推奨している。

Unscripted Testing とは、テスターの行動をテストスクリプトによって規定しないテストであり、Scripted Testing はいわゆる通常行われているテストで、テストスクリプトによってテスターの行動を規定するテストである。留意すべき点は、Unscripted Testing とは、テスト活動を文書化しないという意味ではないということである。

- Unscripted Testing： テスターの行動がテストスクリプトによって指示されないテストであり、以下のタイプが代表的である。
  - ＞ Ad-hoc Testing：テストスクリプトを作成せずに実施するテスト手法であり、文書化の労力を最小限に抑えることを重視したテスト
  - ＞ Error-guessing：テストケースがテスターの過去の失敗や一般的な失敗モードの事前知識に基づいて導出されるテスト
  - ＞ Exploratory Testing：テスターが、既存の関連知識や事前の経験、および一般的なソフトウェアの振る舞いやエラーの種類に関する経験に基づいて、テストを自発的に設計し実行する経験ベースのテスト

    Exploratory testing では、ソフトウェアの隠れた特性を見つけ出すことを目的としている。例えば、予期しないユーザーの行動や偶発的な使用状況を探し出し、それらが他のテスト済みの機能やソフトウェア全体にどのような影響を与えるかを検証するテストなどがある。

- Scripted Testing：テスターの行動をテストスクリプトによって規定するテストであり、堅牢な（ロバストな）Scripted Testing と限定的な Scripted Testing の二種類がある。

> 堅牢な Scripted Testing：コンピュータシステムまたは自動化のリスクに対して、再現可能性、要件への追跡可能性（トレーサビリティ）、および監査可能性を証明するエビデンスを収集するためのテスト
> 限定的な Scripted Testing：Scripted Testing と Unscripted Testing のハイブリッドアプローチ

限定的な Scripted Testing においては、High Process Risk を有する Feature, Function, Operation に対して Scripted Testing を適用し、High Process Risk ではない Feature, Function, Operation に Unscripted Testing を適用する。この場合、一回のテスト活動の中で Scripted Testing と Unscripted Testing の両方が用いられる。

本項では、FDA が推奨するリスクに応じた柔軟な品質保証活動が提示された。具体的には、包括的な品質保証活動の活用方法、そして追加的な品質保証活動としてリスクベースで行うテスト手法が紹介されている。しかし、本項で提示された品質保証活動はあくまでも一例である。もし医療機器製造業者が本項で示されていない品質保証活動を実施している場合、Intended Use に対するリスクを低減できる包括的な品質保証活動の一部とみなして柔軟に活用することができる。このように、Feature, Function, Operation がバリデートされた状態であることを保証できる適切な品質保証活動は、医療機器製造業者が主体的に評価し、決定することが重要である。

3.5.4 STEP4: Establishing the Appropriate Record

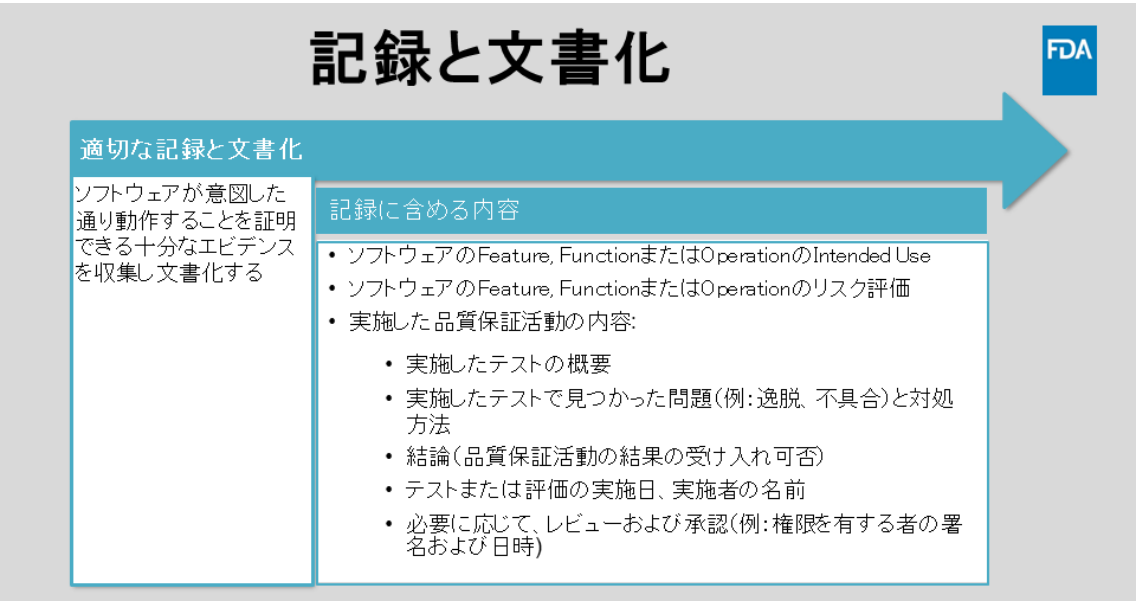

図 6. CSA アプローチの STEP4（記録と文書化）

最後に、本ガイダンスでは、実施された品質保証活動の適切な記録についての推奨事項を示している。医療機器製造業者は、ソフトウェアの Feature, Function, Operation が意図した通りに動作することを示す十分な客観的エビデンス（記録）に残す必要がある。記録に含めるべき内容は、以下の通りである。

- ソフトウェアの Feature, Function, Operation の Intended Use
- ソフトウェアの Feature, Function, Operation のリスク評価
- 行われた品質保証活動の文書化（品質保証活動に基づくテストの説明を含む）
- テストで見つかった逸脱やエラーなどの問題と処理方法
- 結果の受け入れ可能性を宣言する結論文
- テストや評価の実施日
- テストや評価を実施した人の名前
- 手順で求められる場合は、レビューと承認（必要に応じて、署名と実施日）

品質保証活動の文書化の目的は、ソフトウェアの Feature, Function, Operation が、特定されたリスクに対して意図した通りに動作することを示すことである。このため、この目的を超えるような内容を含める必要はない。FDA は、Feature, Function, Operation に異常、障害、または不具合が発生した場合、あるいはそれらのソフトウェアの問題が品質問題を引き起こした場合、その検証や是正のための参考点や基準点として使用できるレベルの詳細を保持することを求めている。つまり、テスト記録はソフトウェアの Feature, Function, Operation の「正常な状態」を文書化したものであり、ソフトウェアの障害時に回帰すべき状態を示すに十分な記述であることが期待される。

本項では、上記をイメージしやすくするため、以下のような具体例が提示されている。ある医療機器製造業者が、コントロールされたソフトウェアに保存された不適合データを取得し、それをグラフ化するためにスプレッドシートを作成した。また、その用途はモニタリング目的である。さらに、不適合製品が出荷されないようにするためプロセス管理や検査プロセスも確立されており、テスト以外の品質保証活動も実施されていた。この場合、スプレッドシートが意図した通りに動作しない場合でも、安全性が損なわれると予見される品質問題は発生しないと考えられる。したがって、このスプレッドシートは Not High Process Risk と考えられる。このリスク評価に基づき、医療機器製造業者は、スプレッドシート内で使用される特定の Function について迅速に Exploratory testing を実施し、分析の作成、読み取り、更新、削除が可能であることを確認した。また、Exploratory testing では、すべての計算フィールドが正しく更新されたが、更新テス

ト中に 1 つの逸脱が発生した。このようなシナリオの場合、記録は次のように作成する。

表 1. テスト実施記録の例

Intended Use	本スプレッドシートは、モニタリングの目的で、管理されたシステムに保存された不適合データを収集しグラフ化することを目的としている。この場合、本スプレッドシートは品質システムの一部としての使用を意図しているため、会計業務などで使用される類似のソフトウェアとは異なる。
リスクベースの分析	本ソフトウェアは、不適合を監視するための データを収集・表示するためにのみ使用され、医療機器製造者は、不適合製品の出荷を防ぐための追加の工程管理および検品プロセスを確立している。したがって、スプレッドシートが意図したとおりに機能しなかったとしても、安全性の低下が予見される品質問題は生じないはずである。したがって、本ソフトウェアは Not High Process Risk とみなされ、そのリスクレベルに応じた品質保証活動を実施した。
テスト対象	スプレッドシート X、バージョン 1.2
テストタイプ	Unscripted testing – exploratory testing 本スプレッドシートで使用される特定の関数について、分析の作成、読み取り、更新、削除が可能であることを確認するため exploratory testing を採用した。
テストの目的	本スプレッドシートが、分析を正しく作成、読み取り、更新、削除できることを確認する。
テスト活動	1) 新しい分析を作成する Pass 2) 必要なソースからデータを読み込む Pass 3) 分析結果のデータを更新する Fail⇒Pass 入力エラーにより失敗、その後合格 4) データの削除 Pass
テストコメント	すべての計算フィールドが変更に伴い正しく更新されることを観察により確認した。結果は合格。ただし、テスト過程で逸脱が発生した。
逸脱内容	分析結果の更新テスト中に、数値データのフィールドに誤ってテキストを入力すると、関連する行に即座にエラーが表示された。
結論	上記の逸脱を除き、スプレッドシート機能にエラーは発生しなかった。数値フィールドに誤ってテキストを入力しても、すぐにエラーが表示され容易に認識できるため、Intended Use が損なわれることはな

	い。また、フィールドに入力制限を加えることで、数値データの入力のみを許可するようにした。
作成者署名	2019 年 7 月 9 日、ジェーン・スミス著

また、FDA は、医療機器製造業者がデジタル技術の進歩を活用して手動や紙ベースの文書化を減らすことを期待している。最も労力の少ない方法として、FDA はシステムログ、監査証跡、ソフトウェアが生成する他のデータなどの電子的な記録やデータの使用を推奨している。これは、品質保証活動に関連する記録を作成する際に、紙の文書やスクリーンショットに代わるものである。

＜Part 11 との関係性＞

さらに、FDA は、Part 11 についても言及している。医療機器の製造または品質システムで使用されるソフトウェアの品質保証活動の記録を電子的に作成する場合、それらの記録は Part 11 に準拠する必要があると述べている。Part 11 は、FDA が定める記録要件に基づいて作成、変更、維持、アーカイブ、または送信される電子形式の記録に適用される。また、Part 11 のガイダンスである「Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures-Scope and Application」でも述べられているように、Part 11 は、電子記録を作成、変更、保守、または送信するために使用されるコンピュータ化システムのバリデーションにも適用される。したがって、医療機器の製造や品質システムの一部として使用されるソフトウェアに関する文書や記録が Part 820 に基づいて電子形式で保持されている場合、それは Part 11 の「電子記録」に該当する。例えば、文書が Part 820 に基づいて署名を必要とし、その文書が電子形式で保持されている場合、Part 11 が適用される（例えば、Part 820.40 は、必要な文書の管理に署名を要求している）。

3.6 Appendix A. Examples

本項では、これまで述べてきた CSA の原則を様々なソフトウェアを例に解説している。

3.6.1 Example 1: Nonconformance (NC) Management System

ある医療機器製造業者が、不適合（Nonconformance、NC）処理プロセスを自動化するために COTS ソフトウェアを購入し、そのソフトウェアの導入のための品質保証活動にリスクベースアプローチを適用している。このソフトウェアは、NC 処理プロセスを電子的に管理することを目的としている。この医療機器製造業者は、リスクベースでの品質保証戦略を決定する際に、以下の Feature, Function, Operation を考慮した。

表 2. 不適合管理システムにおけるソフトウェア品質保証の例

Features, Functions,または Operations	Features, Functions,または Operations の Intended Use	リスク評価	品質保証活動	適切な記録と文書化
NC（逸脱)処理：Operation • NC事象が発生すると、逸脱レコードが作成される • NC処理開始タスクの完了前に、開始に必要なデータが記録される • NC処理開始タスクが完了前にが完了する前に、NCオーナーが割り当てられる	• このOperationのIntended Useは、NC処理のワークフローを管理し、NCワークフローのエラーを防止し、作業と完全な品質記録の作成を可能にすること • これらのOperationは、医療機器製造業者が確立したNC製品の封じ込めプロセスを補助することを意図している	NC 処理開始の Operation が意図したとおりに実行されない場合、NC 処理のワークフローが遅れる可能性がある。しかし、医療機器製造業者は NC 製品の封じ込めプロセスを補助する追加プロセスを実施しているため、安全性を損なうような品質問題は生じないと思われる。したがって、医療機器製造業者は NC 処理開始の Operation は Not High Process Risk と判断した。	医療機器製造業者は、ソフトウェアの機能評価、サプライヤの評価、および設置作業（IQ）を実施した。さらに、これらの活動を補完するため、この Operation の Exploratory testing も実施した。このテストの目的は、Intended Use を満たしていることと、予期しない不具合が発生しないことの確認である。	• Intended Use • リスク評価 • テストされたFeature, Function, Operationの概要 • テストの目的と結果 • 発見された問題点とその対処 • 当該Operationが実務の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論 • テストの実施日と実施者
電子署名機能：Function	• このFunctionのIntended Useは、電子署名が必要	電子署名機能が意図した通りに動作しなかった場合、製造	医療機器製造業者は、システムの機能評価、サプライヤ評価お	• Intended Use • リスク評価結果

• 電子署名の実施記録は、監査証跡に保存される • 電子署名は 2 つの識別要素（ID とパスワード）を利用する • 電子署名を実施する際、署名者、署名日時 (DD-MM-YYY hh;mm)および、署名の意味を記録する	な場所で取得して保存され、その結果として電子署名の要件を満たすこと	または品質システムの記録が適切に承認を反映できない、十分な監査性を有さない、あるいは他の規制要件を満たせない可能性がある。しかし、そのような不具合が安全性を損なうことにつながるとは予見できない。したがって、医療機器製造業者は、この Function を Not High Process Risk と評価した。	よび設置作業（IQ）を行った。この Function が必要な要件を満たしていることを保証するため、医療機器製造業者は、ユーザーを対象にこの Function の Ad-hoc test を実施し、この Function が Intended Use を満たしていることを確認する。	• テストの概要説明 • 見出された問題点とその対応 • 当該Functionが実際の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論 • テスト実施者、実施日
<u>製品封じ込め機能：Function</u> • 医療機器製造業者の管理外の製品に NC が発生した場合、医療機器製造業者に対し、当該製品の修理または回収の要否判断を促す	• このFunctionのIntended Useは、出荷済みの製品にNCが発生した際に、必要な調査活動の起点となり、修理または回収が必要かどうかの意思決定を促すこと	この Function が意図した通りに動作しなかった場合、必要な修理と回収が開始されないことになり、結果として安全性を損なう品質問題につながると予見できる。したがって、医療機器製造業者は、この Function を High Process Risk と評価した。	医療機器製造業者は、システムの機能評価、サプライヤ評価および設置作業（IQ）を行った。医療機器製造業者はこの Function を High Process Risk を評価していたので、medical device risk に応じた品質保証活動を実施すると決定した。具体的には、起こり得る相互作用とその Function が意図した通り動作しない可能性がある状況を検証するために、詳細なスクリプト化されたテストプロトコルを作成した。また、この Function が確実に動作するこ	• Intended Use • リスク評価結果 • テストの実施 • 詳細なテストプロトコル • 詳細なテストレポート • 各テストケースの合否判定 • 検出された問題とその対応 • 当該 Function が実際の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論 • テスト実施者、実施日

			とを保証するために、さまざまなシナリオでの適切な再現性テストも実施した。	• 適切な署名権限者の署名と日時

3.6.2 Example 2: Learning Management System (LMS)

ある医療機器製造業者が COTS の LMS を導入し、そのソフトウェアの品質保証活動にリスクベースアプローチを適用している。このソフトウェアは、教育訓練の管理、記録、追跡、そして報告を行うことを目的としている。この医療機器製造業者は、リスクベースでの品質保証戦略を決定する際に、以下の Feature, Function または Operation を考慮した。

表 3. LMS におけるソフトウェア品質保証の例

Features, Functions,または Operations	Features, Functions,または Operations の Intended Use	リスク評価	品質保証活動	適切な記録と文書化
• このソフトウェアは、ユーザーのログインを担う Feature（ユーザーIDとパスワードなど）を提供する • このソフトウェアは、管理者に割り当てられたカリキュラムに従って、ユーザーに教育訓練を割り当てる • このソフトウェアは、ユーザーの教育訓練の完了のエビデンスを取得する	• このソフトウェアの場合、すべてのFeature, Function, Operationの Intended Useは同じであり、つまり、教育訓練の管理、記録、追跡、そして報告をすることである • これらはすべて、Part 820.25（人員）に準拠するためのプロセスを自動化し、必要な記録を作成することを目的としている	これらの Feature, Function, Operation が意図した通りに動作しなかった場合、品質システム記録の完全性に影響するが、そのような不具合が安全性を損なうことにつながるとは予見できない。したがって、医療機器製造業者は、これらの Feature, Function および Operation を Not High Process Risk と評価した。	医療機器製造業者は、システムの機能評価、サプライヤ評価および設置作業（IQ）を行った。さらに、これらの品質保証活動を補完するために Unscripted testing を実施し、error-guessing を用いてプロセスフローの回避やシステムの破壊（監査証跡の削除など）を試みた。	• Intended Use • リスク評価結果 • テストした故障モードの概要説明 • 見出された問題点とその対応 • 当該 Feature, Function, Operation が実際の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論 • テスト実施者、実施日

• このシステムは、カリキュラムの割り当て、教育訓練の完了、および未受講の教育訓練をユーザーに通知する • このソフトウェアは、未受講の教育訓練がある場合、ユーザーの上長に通知する • このソフトウェアは、教育訓練カリキュラムの割り当て、教育訓練の完了、および未受講の教育訓練に関するレポートを作成する				

3.6.3 Example 3: Business Intelligence (BI) Applications

ある医療機器製造業者が、データマイニング、傾向分析、およびレポート作成のための商用ビジネスインテリジェンスソリューションの導入を決定した。このソフトウェアは、製品とプロセスのパフォーマンスを時系列でより良く理解し、改善の機会を見つけられるようにすることを目的としている。医療機器製造業者は、リスクベースでの品質保証戦略を決定する際に、以下の Feature, Function または Operation を考慮した。

表 4. BI アプリケーションにおけるソフトウェア品質保証の例

Features, Functions,または Operations	Features, Functions,または Operations の Intended Use	リスク評価	品質保証活動	適切な記録と文書化
<u>データソース接続機能：Function</u> • このソフトウェアは、組織内のさまざまなデータベースおよび外部データソースとの接続が可能である • このソフトウェアは、元のソースからのデータの完全性を維持し、データの完全性に問題がないか、破損していないか、またはデータ転送における問題がないか、を判断できる	• これらのFunctionの Intended Useは、そのソフトウェアが適切なデータソースに接続し、データの完全性を保証し、データの破損を防ぎ、データを適切に変更および保存するための安全で堅牢な能力を保証すること	この Function が意図した通りに動作しなかった場合、不正確または一貫性のない傾向分析につながりる。これにより、潜在的な品質傾向、問題、あるいは改善の機会が見逃されることになり、結果として、場合によっては安全性を損なう品質問題につながる可能性が予見できる。したがって、医療機器製造業者は、この Function を High Process Risk と評価し、関連する医療機器のリスクに見合った、より厳格な品質保証活動が必要と判断した。	医療機器製造業者は、医療機器のリスクに見合った品質保証活動を決定し、システムの機能評価、サプライヤ評価および設置作業 (IQ) を行った。さらに、医療機器製造業者は、スクリプト化された詳細なテストプロトコルを作成し、発生しうる相互作用と当該 Function が動作しない可能性のある方法を検証する。また、この Function が確実に動作することを保証するために、さまざまなシナリオでの適切な再現性テストも実施した。	• Intended Use • リスク評価結果 • テストの実施 • 詳細なテストプロトコル • 詳細なテストレポート • 各テストケースの合否判定 • 検出された問題とその対応 • 当該 Function が実際の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論 • テスト実施者、実施日 適切な署名権限者の署名と日時
<u>ユーザービリティーの機能：Feature</u>	• このFeatureのIntended Use は、ユーザーとソフトウ	この Feature が意図した通りに動作しなかった場合であって	医療機器製造業者は、システムの機能評価、サプライヤ評価お	• Intended Use • リスク評価結果

• このソフトウェアは、ユーザーにヘルプメニューを提供する	ェアの相互作用を可能にし、すべてのFeatureの使用を助けること	も、安全性を損なう品質問題につながるとは予見できない。したがって、医療機器製造業者は、この Feature を Not High Process Risk と評価した。	よび設置作業（IQ）を行った。この Feature においては、それ以上の追加的な品質保証活動は不要と判断した。	• 評価の実施日と実施者 • 当該FeatureのIntended Useとリスクを考慮し、実際の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論
<u>レポート機能：Function</u> • このソフトウェアは、クエリを作成して実行し、さまざまなソースからのデータを結合してデータマイニングを可能にする • このソフトウェアは、さまざまな統計分析とデータ要約を可能にする • このソフトウェアは、データからグラフを作成できる • このソフトウェアは、データ分析のレポートの作成機能を提供する	• これらの Function の Intended Use は、ユーザーがクエリを作成・実行し、さまざまなソースからデータを結合し、分析を実施し、データの視覚化と要約を可能にすること • これらの Function はデータのモニタリングやレビューを目的としているため、製造やプロセスパフォーマンスに直接的な影響しない • また、このケースでは品質に関する決定を誰かに通知することは意図されていない	この Feature が意図した通りに動作しなかった場合、品質上の問題（例：不完全または不適切なレポート）が発生する可能性があるが、この Feature はデータのモニタリングやレビューを目的としているため、製造やプロセスパフォーマンスに直接的な影響せず、安全性を損なうことも予見できない。したがって、医療機器製造業者は、この Function は Not High Process Risk と評価した。	クエリの作成と実行、さまざまなデータソースからのデータを結合したデータマイニングの実行、統計分析とデータ要約、グラフとレポートの作成、などの Function は、ベンダー側でバリデートされていた。これに加えて、医療機器製造業者は、システムの機能評価、サプライヤ評価および設置作業（IQ）を行った。このため、医療機器製造業者は、この Function についてはこれ以上の追加的な品質保証活動は不要と判断した。	• Intended Use • リスク評価結果 • 評価の実施日と実施者 • 当該FeatureのIntended Useとリスクを考慮し、実際の業務プロセスでの使用に耐えられるレベルであることを示す結論

4. GxP 領域への適用の検討

本項では、前述の CSA の概念を STEP ごとに GxP 領域へ適用し、GxP 領域における CSA の解釈と実践と課題を検証する。

4.1 STEP1：Intended Use の決定

本ガイダンスは、「医療機器」の製造と品質システムに関わるソフトウェアを対象としている（図１）。

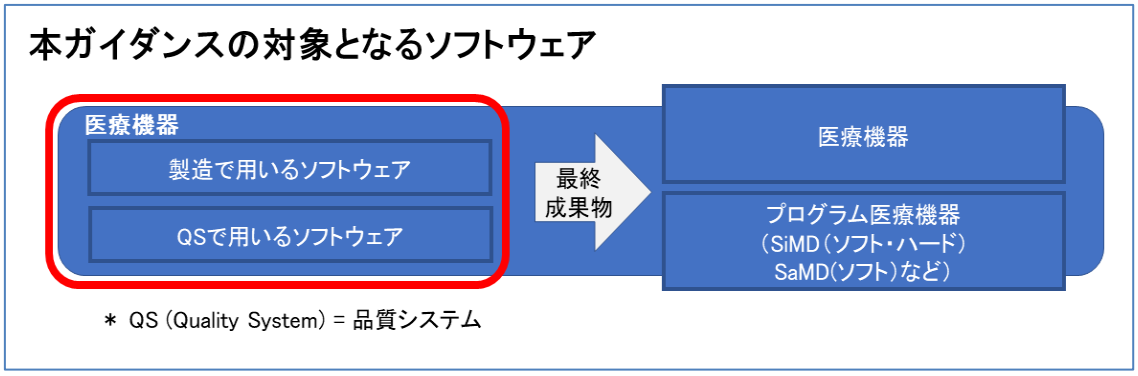

図 1. CSA ドラフトガイダンスが対象とするソフトウェア（3.3 項より再掲）

これを GxP 領域に適用してみたい。まず初めに、GxP 領域を「製造系 GxP（GMP）」と「非製造系 GxP（GLP、GCP、GVP など）」に分類し、それぞれの最終成果物を「医薬品」と「GxP データ」と定義する。これに基づき、CSA アプローチが適用できる GxP 領域のソフトウェアの範囲を以下の通り定義する（図７）。

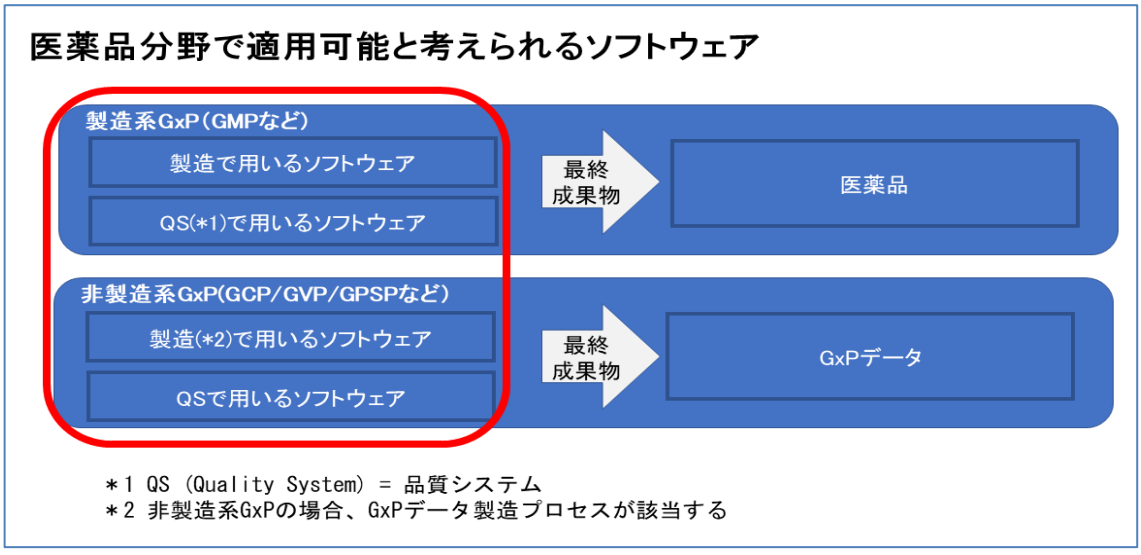

図 7. GxP 領域で適用可能と考えられるソフトウェア

製造系 GxP（GMP）領域においては、CSA 本来の最終成果物である「医療機器」を「医薬品」に直接的に置き換えられるため、CSA 対象も「医薬品の製造」と「品質システム」に関わるソフトウェアと読み替えることができる。また、製造という共通点から本ガイダンスの例示等も理解しやすい。

非製造系 GxP 領域（GLP、GCP、GVP など）の場合、最終成果物は医薬品そのものではなく医薬品に関する「GxP データ」であると定義できる。すなわち、非製造系の GxP 領域においては、信頼できる GxP データを生成・維持管理することで、医薬品の品質と患者の安全性に貢献していると解釈できる。したがって、非製造系の GxP 領域では「GxP データの生成」と「品質システム」に関わるソフトウェアが CSA 対象になる。

次に、非製造系 GxP 領域（GLP、GCP、GVP など）において、「GxP データの生成」と「品質システム」に関わるソフトウェアは、それぞれの Intended Use の性格に基づいて、「直接的」なソフトウェアか「支援」するものかに分類される。この「直接」と「支援」の分類が STEP1（Intended Use の決定）では重要な観点となる。この分類は、以下のようなロジックで考えることができる。

- GxP データの生成と品質システムに「直接」使用するソフトウェアの Intended Use が損なわれる場合、計画した活動ができない、GxP データのインテグリティが損なわれる等の問題が生じ、それが患者の安全性に影響する可能性が高いため、リスクが高いと評価できる。
- 一方、GxP データの生成と品質システムを「支援」するソフトウェアの Intended Use が損なわれたとしても、GxP データのインテグリティは損なわれない、あるいは損なわれたとしても患者の安全性に影響する可能性が低いため、リスクは低いと考えられる。

上述の非製造系 GxP 領域における Intended Use の考えをまとめると、以下のようになる（図８）。

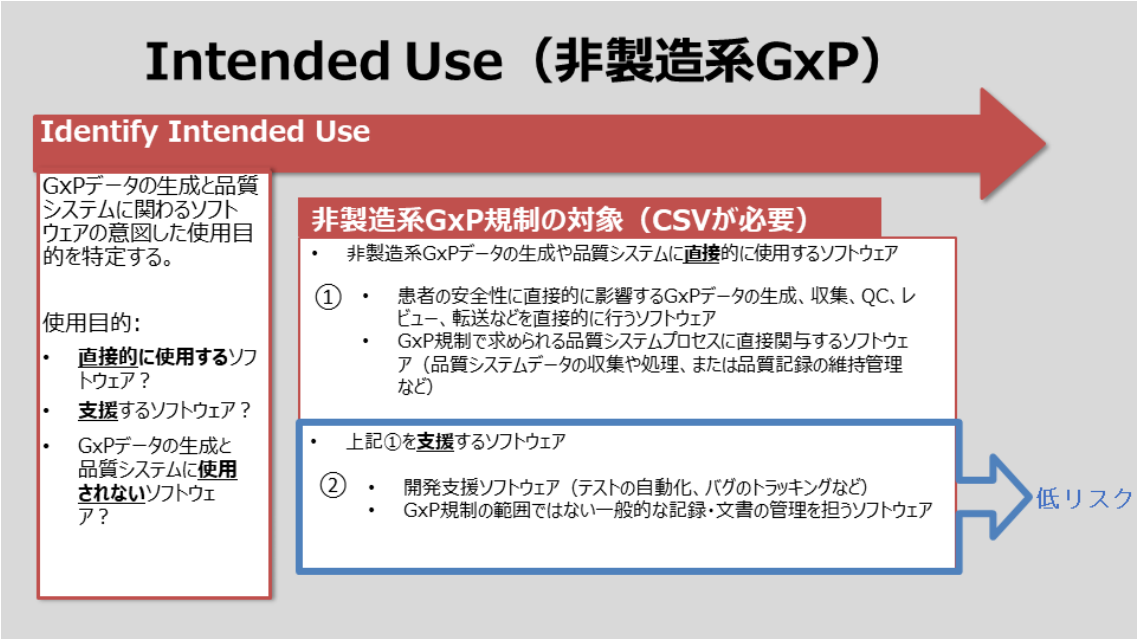

図 8. Intended Use（非製造系 GxP）

さらに、非製造系 GxP 領域の事例として、GCP 領域のソフトウェアを例に Intended Use を具体化してみる。GCP 領域では申請に用いるデータ（以下、「治験データ」）を核として、様々なソフトウェアが利用されており、これらのソフトウェアを直接、支援、適用外で概略すると以下の図のように分類できる。

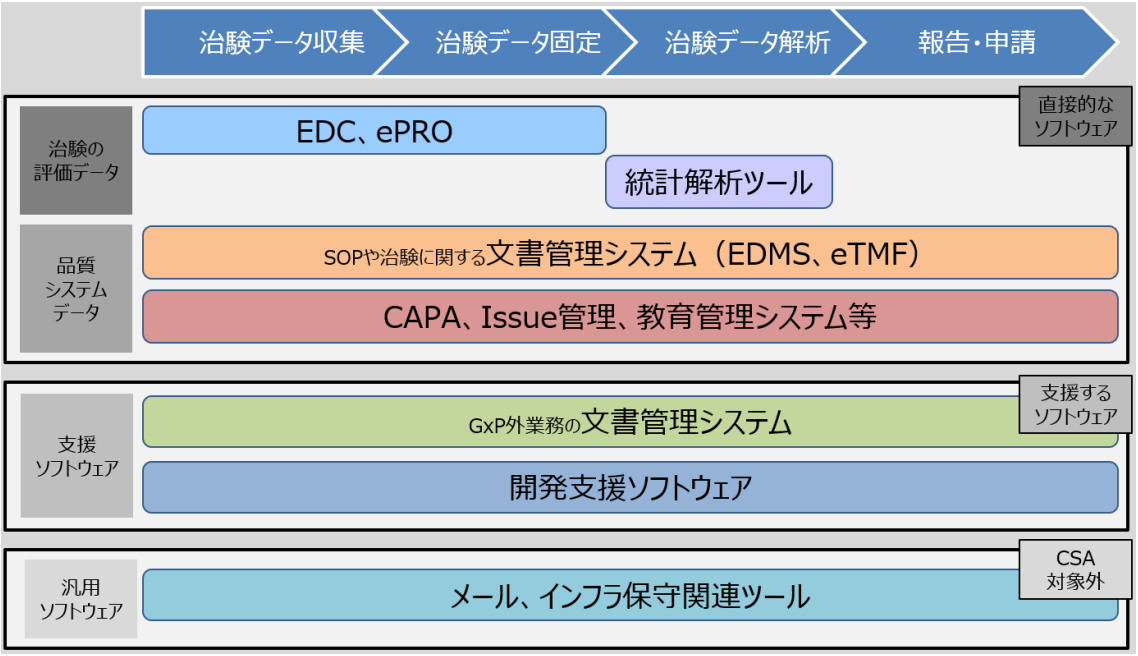

図 9. GCP 領域で利用するソフトウェア概略

＜直接的なソフトウェア＞

- 治験の評価データを「直接」的に扱うソフトウェア：
  GCP 規制で求められる治験データは、被験者から収集する「治験の評価データ」と、治験データ品質を維持するための「品質システムデータ」に分類できる。被験者から収集する「治験の評価データ」は Electronic Data Capture（EDC）により収集され、統計解析ツールを用いて解析されるため、EDC や統計解析ツールは治験の評価データを「直接」的に処理すると考えられる。ただし、本書における「統計解析ツール」はプラットフォーム部分と試験固有のプログラムで構成されるという考えに基づいているため、それぞれに対しての適切な品質保証活動が必要と考える（4.3 項参照）。

- 品質システムデータを「直接」的に扱うソフトウェア：
  また、eTMF 等は治験データや必須文書等をタイムリーに入手、保管することから、治験における「品質システムデータ」を「直接」的に使用すると考えられる。

＜支援するソフトウェア＞

一方、一般的な業務に利用する文書管理システムや EDC の設定やテストに用いる開発支援ツールは、これらの治験データや品質システムを「支援」するソフトウェアと分類できる。

＜汎用ソフトウェア＞

また、メールや Office 等の通常業務に利用するソフトウェアは本ガイダンスでは対象外になっている。

上記のソフトウェア分類を、「治験データ」の視点でさらに分類すると以下のように考えられる。

表 5. GCP におけるソフトウェアの分類例

直接／支援	「治験データ」の種類		ソフトウェア
直接	治験の評価データ	被験者からのデータ、盲検性に影響するデータ	EDC、ePRO、eCOA、eConsent、IRT、統計解析ツール、PK 解析ツールなど
	品質システムデータ	品質保証活動またはデータの信頼性に関わるデータ	eTMF、モニタリング、CAPA、監査、CDISC バリデーター、SOP 等を管理する文書管理システムなど

直接／支援	「治験データ」の種類	ソフトウェア
支援	品質システム記録以外	保管が要求されていない議事録等を管理する文書管理システム、業務の前提になっていない教育管理システムなど
	N/A	開発支援ツール

※ひとつのソフトウェアに Intended Use をひとつとした場合

表 5 では、ひとつのソフトウェアの主たる機能や運用を想定して分類した。しかし、本ガイダンスでは、ひとつのソフトウェアを構成する複数の Feature, Function, Operation ごとに Intended Use を決定し、そのリスクに応じた品質保証活動を実施することを推奨している（3.5.1 項参照）。

＜Feature, Function, Operation の定義＞

Feature, Function, Operation はそれぞれ、設計仕様書 (Design Specification) 、機能仕様書 (Functional Specification) 、運用手順書 (Operational Procedure) に対応する項目とイメージすると考えやすい。しかしながら、本ガイダンスにおいては、Feature, Function, Operation をどのように洗い出して分類するべきかについての具体的な手法には言及がなく、いつ誰が何をどのように行えば効率的に分類できるのかがイメージしにくい。これが、ことが CSA を適用する際の最初の大きなハードルであると考えられる。

例えば、GAMP5 のカテゴリー４にあたるソフトウェアを導入する場合、ベンダーから機能リストなどを入手し、テスト前に Feature, Function, Operation に分類しておく必要があるだろう。また、カテゴリー5 にあたるカスタムソフトウェアを開発する場合においても、テスト前に Feature, Function, Operation を定義しておく必要があるだろう。さらに、テスト以前に Feature, Function, Operation を十分に洗い出すには、当該業務プロセスと業務ソフトウェアを熟知したメンバーをプロジェクトチームに含めておくことも重要である。つまり、STEP1 の成功には、テスト以前の準備（STEP0）が極めて重要だと言える。したがって、この事前準備が整わなければ STEP 1 は不十分なものとなり、STEP2（ソフトウェアが意図した通りに機能しなかった場合のリスクレベルを評価）で実施する Feature, Function, Operation ごとのリスク評価が極めて困難になると予想される。

Feature, Function, Operation の定義と分類を具体的にイメージするためには、実際のソフトウェアを例にとって検証してみる必要がある。本書では、治験で使用する

EDC を参考事例として、Feature, Function, Operation の分類を以下のようなシナリオで検討してみる。

1. IRT との連携：IRT で適格である場合、該当する症例を EDC に作成、一部データを EDC にコピーする
2. ログイン機能：定められた権限の付与、セキュリティー要件に適合させた ID・パスワードでユーザーは EDC にログインする
3. CRF 情報の入力：ユーザーは入力～固定までの運用を行う。EDC は動的に入力項目が制御される。また、盲検ユーザーと非盲検ユーザーによって参照できる治験評価データを分ける
4. 電子署名：治験責任医師による電子署名によって、治験評価データは承認される

この事例を、本ガイダンスの Appendix の構成に従って記載すると、後述の表 7「EDC における CSA の事例」のようになる。本ガイダンスの Appendix を見ると、ソフトウェアの視点から Feature, Function, Operation を網羅的に記載するのではなく、むしろユーザー目線の Intended Use から必要な Feature, Function, Operation を定義しているように読み取れる。この考えをベースに上記のシナリオの Feature, Function, Operation を定義した結果が、表 7 の「Feature, Functions, or Operations」および「Intended Use of the Features, Functions, or Operations」のカラムである。

表 7 の「Feature, Functions, or Operations」のカラムでは、Feature はバックエンド機能や設定を含むと解釈できるため、表 7 に挙げた内容以外にもバックアップやセキュリティーも含めることができるだろう。また、Function としてはモジュールや運用のための各機能を列挙し、Operation は Function を複合的に使った実務上のユースケースを記載した。また、「Intended Use of the Features, Functions, or Operations」のカラムでは、記載した Feature, Function, Operation の Intended Use をそれぞれ例示した。

4.2 STEP2：リスク評価

本ガイダンスは、「医療機器」ユーザーの安全性への影響が予見できるかどうかを判断基準として、ソフトウェアのリスクを High Process Risk と Not High Process Risk に評価している。

この High Process Risk を GxP 領域で検討してみたい。まず、4.1 項同様、製造系 GxP（GMP）領域の場合は、「医療機器」を「医薬品」に置き換えることができるため、「医薬品」を服用する患者の安全性への影響、と容易に読み替えることができる。このた

め、「医療機器」と同様の事例（3.5.2 項参照）を High Process Risk、Not High Process Risk として考えられる。

一方で、非製造系の GxP 領域（GLP、GCP、GVP など）においては、医薬品そのものではなく、信頼できる GxP データを生成・維持管理することによって医薬品の品質と患者の安全性に貢献していると考える。この考えは、ICH-Q9 (R1)（品質リスクマネジメントに関するガイドライン　セクション 3　品質リスクマネジメント）の原則「品質に対するリスクの評価は、科学的知見に基づき、かつ最終的に患者保護に帰結されるべきである（注：品質に対するリスクには、製品の安定供給に影響があり、患者に危害が及ぶ可能性がある状況も含まれる）」をベースにしており、データインテグリティへの影響を評価することで、患者の安全への影響を評価していると考えるからである。

したがって、非製造系の GxP 領域では承認申請や安全性報告に用いる「データの信頼性（データインテグリティ）」に影響を及ぼすと予見される場合、High Process Risk と解釈できる。例えば、GCP 領域での「データの信頼性（データインテグリティ）」へのプロセスリスクをまとめると以下のように分類できる。

表 6. GCP におけるソフトウェアのプロセスリスクの分類例

<table>
<tr><th>直接／支援</th><th colspan="2">「治験データ」の種類</th><th>ソフトウェア</th><th>プロセスリスク
（統計解析への影響度）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">直接</td><td>治験の評価データ</td><td>被験者からのデータ、盲検性に影響するデータ</td><td>EDC、ePRO、eCOA、eConsent、IRT、統計解析ツール、PK 解析ツールなど</td><td>High Process Risk</td></tr>
<tr><td>治験における品質システムデータ</td><td>品質保証活動またはデータの信頼性に関わるデータ</td><td>eTMF、モニタリング、CAPA、監査、CDISC バリデーターなど</td><td>Not High Process Risk</td></tr>
<tr><td rowspan="2">支援</td><td colspan="2">品質システム記録以外</td><td>文書管理システム</td><td rowspan="2">Not High Process Risk</td></tr>
<tr><td colspan="2">N/A</td><td>開発支援ツール</td></tr>
</table>

※ひとつのソフトウェアに Intended Use をひとつとした場合

治験におけるプロセスリスクはさまざまな解釈が可能だが、「データの信頼性（データインテグリティ）」のひとつの具体例として、「統計解析への影響」が考えられる。本ガイダンスでは、プロセスリスクを評価する際、障害が発生した場合の「患者への安全性への影響」を考慮する。具体的には、各ソフトウェアの Feature, Function, Operation の Intended Use が損なわれ（すなわち、意図したとおりに動作しない）、その結果として患者の安全性への影響が予見される場合、High Process Risk と評価される。この考えを適用すると、「治験の評価データ」を収集、処理する EDC や統計解析ツール等のソフトウェアは統計解析結果に影響を及ぼすと予見できるため、High Process Risk と評価できる。

一方、治験における文書や記録を保管する eTMF や CAPA システム等は、治験が適切に設計、実施、監視、記録されたことを示すため、「品質保証活動またはデータの信頼性に関わるデータ」を扱うソフトウェアと分類できる。これらの品質保証活動またはデータの信頼性に関わるデータを扱うソフトウェアは、治験の評価データそのものを扱わないため、統計解析への影響は低く、Feature, Function, Operation は Not High Process Risk と評価される。同様に、治験データを直接管理しない文書管理システム等も Not High Process Risk と評価される。

さらに、4.1 項で分類したように、EDC を複数の Feature, Function, Operation でプロセスリスクを評価すると、表 7 の「Risk-Based Analysis」カラムのように評価できる。表 7 では、ソフトウェアの Feature, Function, Operation の Intended Use が損なわれることで、統計解析への影響が予見可能と考えられるため、「IRT からの被験者作成：Function および Feature」、「CRF 情報の入力：Function」を High Process Risk と評価した。本事例「IRT からの被験者作成」のように、Feature, Function, Operation を統合してリスクを検討することもあれば、「CRF 情報の入力」のように分けて検討することも可能である。

また、同じ EDC 内であっても Function 単体のリスク評価がその Function を用いた Operation のリスク評価と一致しない場合もある。表 7 ではログイン機能の業務プロセスでの使用（Operation）に言及していないが、もし本事例のようにユーザーの権限に非盲検権限と盲検権限がある中で、アカウント管理が自己申請ベースまたは権限の自動付与で行われている場合、盲検性維持の観点から統計解析に影響を及ぼすことが予見されるため、ログイン機能の Operation はプロセスリスクが高くなると想定できる。

したがって、製薬企業各社が各自の基準を定義してプロセスリスクを評価することが重要である。その際、GCP 領域では、治験データを扱うシステムリストと治験のデータ

フローを作成しておくことが状況整理に繋がる。なお、EMA では、以下のように明確にデータの経緯を説明することを求めている。

> A detailed diagram and description of the transmission of electronic data (data flow) should be available in the protocol or a protocol-related document.
>
> 治験の電子データの詳細なデータフローは、プロトコールなどの文書に記載されるべきである。
>
> （Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials EMA / INS / GCP / 112288 / 2023　4.7. Data capture 参照）

4.3 STEP3：品質保証活動

本ガイダンスでは、ソフトウェアの品質保証活動の考え方の転換と、真のリスクベースの実践を求めている。ソフトウェアの Feature, Function, Operation の Intended Use を維持できるようにするためには、テストだけでなく、ソフトウェアに適用されている包括的な品質保証活動を評価、活用すること（レバレッジ）を求めている（3.5.3 項参照）。包括的な品質保証活動に重点を置き、その不足分をテストで追加的に補うという CSA の考えは、運用後のバグやエラーを防ぐためにテストに注力するという従来の考え方とは真逆である。すなわち、ソフトウェアの不具合や障害が一定レベルは発生しても Intended Use に影響させない、または運用開始後に改善・変更されることも想定に入れた品質保証活動であると考えられる。

テスト以外の包括的な品質保証活動の例示として、プロセスの確立、監視活動等が示されており、これらは、医療機器、GxP 領域に限らず適用することができる。

本ガイダンスで提示された包括的な品質保証活動の中では、購買におけるベンダー評価・管理の仕組み、プロセスにおけるコントロール（品質問題発生後のプロセス）、ソフトウェア内でのデータのモニタリング（品質問題発生前の異常の検出）は、どの領域でも共通であるため、特に活用しやすいと考える。

購買におけるベンダー評価・管理の仕組みは、監査（または書面調査）と契約に集約される。ベンダー監査によってベンダーの品質システムや検証活動を評価することにより、そのベンダーのソフトウェアの信頼性を評価できる。その評価で不十分と判断された項目については、契約書（特に品質保証契約、SLA）のなかで追加的な保証を求める

ことで、そのベンダーのソフトウェアの品質を保証するように体系立てる。また、これらは、統計解析ツールのプラットフォームの品質保証活動の一つとしても考えられる。

また、プロセスにおけるコントロール（品質問題発生後のプロセス）の観点では、人的なレビューや QC プロセスを実施することでソフトウェアの障害や不具合がもたらす品質問題の速やかに検知できるため、結果的にソフトウェア自体に求める信頼性を低減することができる。

さらに、ソフトウェア内でのデータのモニタリング（品質問題発生前の異常の検出）の観点では、ソフトウェアがそのような機能を有していれば結果として品質問題の発生を抑制することができると考えられる。例えば、同じ EDC であっても、モニターによる SDV や DM レビューを行う EDC では、モニターの活動を品質保証活動として評価する。一方、電子カルテに EDC を連携させ、データを自動的に取り込むために SDV やレビューを省く EDC では、ソフトウェア内のデータのモニタリングを品質保証活動として評価することができる。また、統計解析ツールにおいてのダブルプログラミングも、品質保証活動の一つとして考えられる。

本ガイダンスでは、これらの包括的な品質保証活動を評価したうえで、追加的な品質保証活動として、テストを位置付けている。このため、レバレッジがあることにより、従来の Scripted Test や Unscripted Test の中から最適なテスト手法を採用することが可能になり、テスト、という観点では品質保証活動の労力を大幅に低減できると考えられる。

4.4 STEP4：記録と文書化

本項では、2 つの観点から、記録の適切性について述べている。

1. ソフトウェアの Feature, Function, Operation が評価され、Intended Use を満たしていることを客観的に示す記録
2. ソフトウェアの品質保証活動の記録を障害や不具合が発生した場合に検証および是正する際に利用できる記載レベルであること

4.3 項同様、この考え方も医療機器、GxP 領域に限らず適用できると考えられる。

従来と同じ点は、テスト実施前にテスト計画を立案し、記録し、テスト後にその結果を報告する活動である。しかし、その記録は従来とは異なる要素が求められる。具体的には、テストが包括的な品質保証活動の一部という位置づけであること、ソフトウェアの Feature, Function, Operation の Intended Use、プロセスリスク、包括的な品質保証活動

を評価した上で、採用したテストタイプ等、前項まで述べてきた一連の経緯を記録することが求められる（3.5.4 項参照）。また、Unscripted Test であっても Pass / Fail の結果だけではなく、Function または Operation で確認したポイントとそのテスト結果を記録し、テスト中に確認された逸脱および対応は記録する。これらの記録は、実務において障害が発生した時に、該当する Feature, Function, Operation がテスト済みであったのか、そしてその障害の影響範囲、を検証可能にする目的がある。

本ガイダンスでは、システムログや監査証跡などの電子記録をスクリーンショットに代わるエビデンスとして活用することが紹介されている。スクリーンショットは誰もが直感的に理解できるフロントエンド（画面）側でのエビデンスであるのに対し、システムログや監査証跡はバックエンド（データベースなど）側でのイベントも含まれることがあり、内容を理解する知識や力量が求められる場合がある。このため、テストのエビデンスとしてログや監査証跡を利用する場合、その情報を理解、判断できるテスターの力量を満たす教育や経験が求められる。また、ログや監査証跡が適切であることを事前に評価できていることが前提となる。

5. CSA を適用するための留意事項

今までの内容から、CSA は単純にテストを簡略化できるわけではないことが推察できる。CSA を適用する際の留意事項を述べたい。

5.1 意思決定プロセス、記録要件の定義

CSA では、包括的な品質保証活動の一部としてテストタイプを採用するアプローチを採用している。これは、ソフトウェアの機能や技術的な側面からテストを行うのではなく、ソフトウェアのライフサイクル、データやプロセス全体を評価し、必要な品質保証活動を評価するものである。すなわち、Intended Use や Feature, Function, Operation の評価項目、および包括的な品質保証活動（サプライヤ評価、QC、モニタリング等）をテスト計画時に評価できるように準備するプロセスがなければ CSA を上手く適用できない。

さらに、Intended Use の特定から包括的な品質保証活動の一部としてのテストタイプ決定までの一連の意思決定プロセスは、標準操作手順（SOPs）に定義される必要があり、テストタイプの採用根拠を説明できるようにすることが求められる（3.5.1 項参照）。すなわち、CSA を適用するためには、包括的な品質保証活動のレバレッジをベースにテストタイプを決定する手順、および、各テストタイプでの適切な記録要件を定めることが重要になる。

なお、一つのソフトウェアを複数の GxP 領域や業務で使用している場合、Intended Use や Operation が異なる可能性にも留意する。例えば、ソフトウェアに障害が発生し、意図した業務ができない場合、患者の安全性、製品やデータ品質への重大な影響を及ぼす業務もあれば、特段の影響がない業務もあり得る。したがって、同じソフトウェアであっても GxP 領域や業務ごとにテストタイプが異なることがあり得る。

5.2 本ガイダンスの適用

FDA は本文書作成時点で、「ドラフト」ガイダンスとして発行しており、今後、最終版が発行される際には、内容が変更される可能性がある。そのため、各当局や業界の動向は継続的に確認したうえで CSA の適用を判断することが求められる。

例えば、EMA、PIC/S では、「Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for GxP medicinal products - Computerised Systems (19 September 2022)」にて、Annex 11 の今後の改訂時に CSA を考慮することが以下のように明記されている。

> 33. [New] After this concept paper has been drafted and prepared for approval of the EMA GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Sub-committee on GMDP Harmonisation, the FDA has released a draft guidance on Computer Software Assurance for Production and Quality System Software (CSA). This guidance and any implication will be considered with regards to aspects of potential regulatory relevance for GMP Annex 11.

他にも、ISPE の GAMP5 2nd では、クリティカルシンキングの考え方が CSA の包括的な品質保証活動とリンクしている。さらに、GAMP5 2nd では、Agile、ソフトウェアツールの適用を組み込んだことから、柔軟な品質保証活動を提示した CSA と高い親和性があると考えられる。

6. 今後の期待と課題

今後 CSA の活用が求められるソフトウェアの一つに、ChatGPT に代表される生成 AI がある。ChatGPT を開発・提供している OpenAI 社は、同社のウェブサイト上（https://trust.openai.com/）で SOC2 Type2 レポートを開示するとともに、アーキテクチャー、セキュリティー、プライバシーなどの方針も高い透明性で公開しており、企業がビジネス契約し、API 経由で使用する場合は入力データを学習データに使用しないことも明言している（https://openai.com/enterprise-privacy）。製薬企業は、これらの情報を評価し

た上でベンダーの活動を包括的な品質保証活動の一部とみなし、リスクの低い Intended Use（患者の安全性や治験の評価に直接的に影響しない文書・記録文書・記録の作成など）に制限し、出力データに人的な QC を入れ、セキュリティーやプライバシーの社内トレーニングの受講者にユーザーを限定するなどの包括的な品質保証活動を構築することで、ChatGPT を GxP 業務の一部に活用することが可能となるかもしれない。

このように、CSA を活用するとベンダー側の品質保証活動をレバレッジできるため、透明性の高いベンダーの新しいサービスであれば、速やかな導入が可能となる。また、ベンダー側の品質保証活動をレバレッジすることで、これから使用するソフトウェアやプラットフォームがブラックボックスとみなされるリスクも軽減できると期待される。

とはいえ、「透明性が高い」か否かということも、製薬企業各社のリスク評価によるものである。したがって、製薬企業各社がリスク評価の技量を磨き、各社で基準と体制を整備することが、CSA を用いた新技術の速やかな導入の鍵なると考えられる。

7. まとめ

本書では、FDA の CSA ドラフトガイダンスを解説し GxP 領域への適用の可能性について考察してきた。製薬業界では 20 年以上の間、Part11 およびウォーターフォールによる厳格な開発手法が維持されてきた。これを打破するため、FDA は CSA として規制要件を遵守しつつも柔軟性を持たせている品質保証活動を提示した。

CSA は包括的な品質保証活動の一部としてテストを位置付けており、品質保証活動を総合的に評価し、テストタイプを採択する。適切なテストタイプを採択するためには、意思決定プロセスおよび意思決定のための材料である Feature, Function, Operation とその Intended Use、さらに、テスト以外の品質保証活動を評価できるプロセスが必要である。ウォーターフォールでのソフトウェア開発と CSA の各活動をまとめると以下のような相関が考えられる。

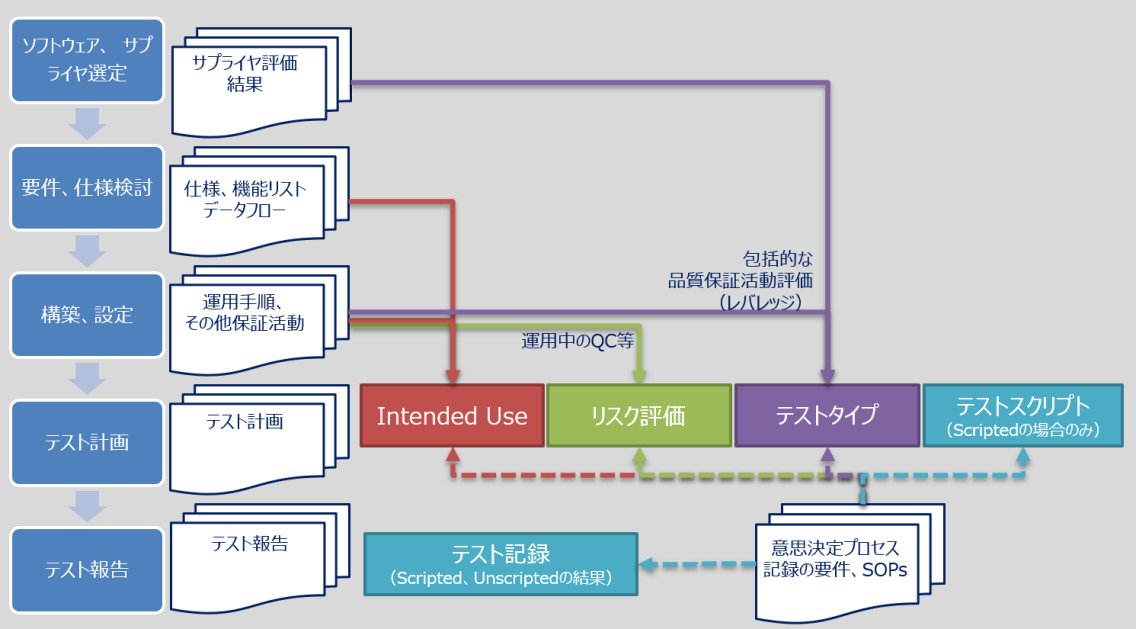

図 10. ソフトウェア開発フロー（ウォーターフォール）と CSA の相関

既に CSA は、GxP 領域、EMA、PIC/S、ISPE といった当局、業界に波及している。また、複雑化しているデータのライフサイクルでは、データインテグリティの重要性が増大しており、単体の CSV の品質保証活動だけでは限界がある。この点では、包括的な品質保証活動を評価する CSA は既成概念からの脱却するきっかけになる可能性がある。その一方、本ガイダンスはまだドラフト段階であるため、正式版が発出された後には、本書を再度評価することが不可欠である。

本書で述べてきたとおり、最終的に CSA を最適な品質保証活動として活用できるか否かは、各社の取り組み次第である。したがって、CSA を契機として、各社がより最適化された品質保証体系を確立し、より迅速に、より適切な品質の医薬品等を患者さんに届けることを期待したい。

8. 参考図

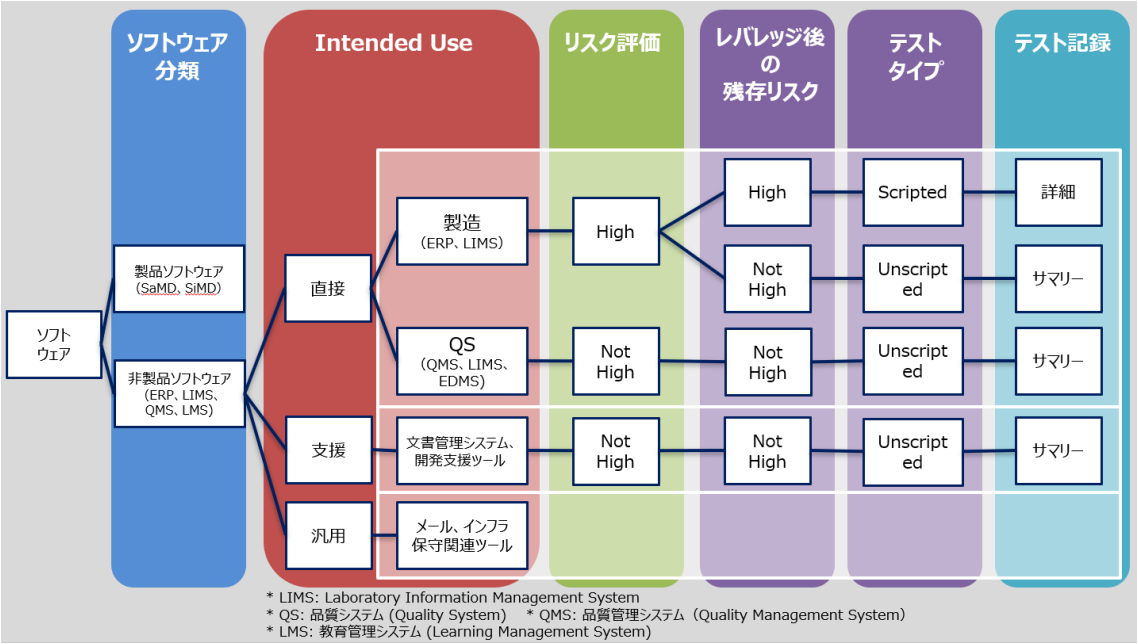

図 11. 医療機器の CSA フロー

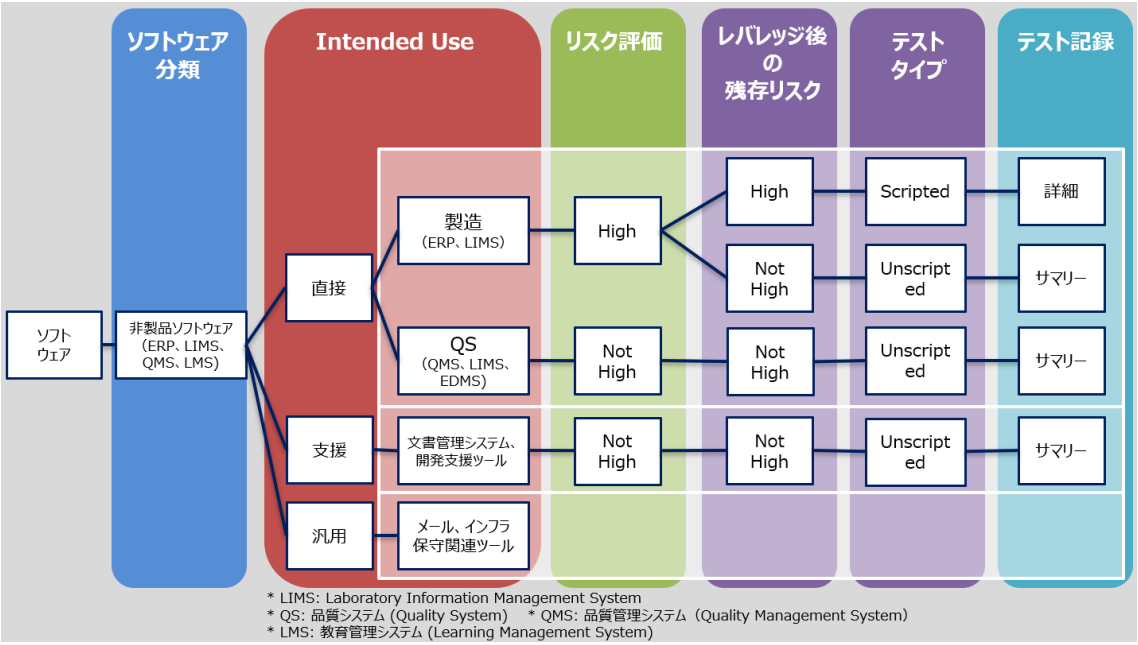

図 12. GMP の CSA フロー

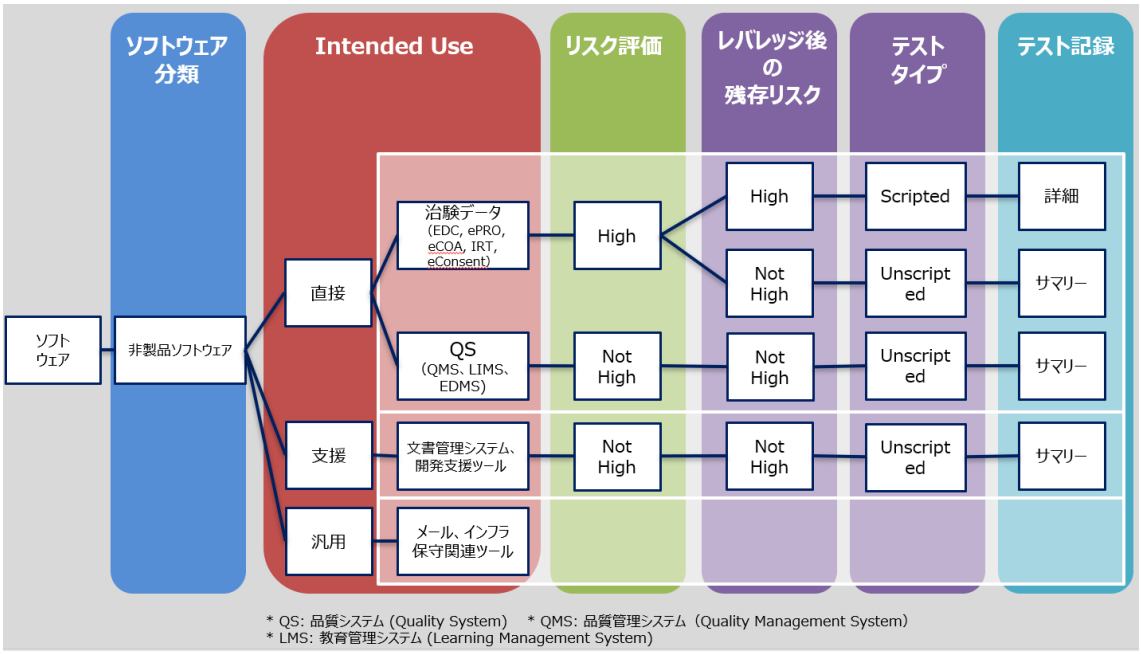

図 13. GCP の CSA フロー

表 7. EDC における CSA の事例では、以下のシナリオを想定する。

1. IRT との連携：IRT で適格である場合、該当する症例を EDC に作成、一部データを EDC にコピーする
2. ログイン機能：定められた権限の付与、セキュリティー要件に適合させた ID・パスワードでユーザーは EDC にログインする
3. CRF 情報の入力：ユーザーは入力～固定までの運用を行う。EDC は動的に入力項目が制御される。また、盲検ユーザーと非盲検ユーザーによって参照できる治験評価データを分ける
4. 電子署名：治験責任医師による電子署名によって、治験評価データは承認される

表 7. EDC における CSA の事例

Intended Use		リスク評価	包括的な品質保証活動評価後の残存リスク、テストタイプ	テスト記録
Features, Functions, or Operations	Intended Use of the Features, Functions, or Operations	Risk-Based Analysis	Assurance Activities	Establishing the appropriate record
<u>IRT からの被験者作成：Function</u> • IRT と連携し、自動的に適格症例のレコードを EDC に作成する • IRT に入力された一部のデータ（生年月日、身長、体重など）をコピーする	• EDC への被験者作成の Function および Feature は、適切なデータソース (IRT) からデータインテグリティを維持しつつ、CRF を作成するための安全で堅牢な機能を適用することを目的としている	EDC への被験者作成の Function が意図した通りに動作しなかった場合、医療機関での EDC 入力ができない、対象症例の取違いが発生するなど、治験の評価データの信頼性を損なう可能性がある。 したがって、IRT からの被験者作成機能を High Process Risk と評価した。	<u>包括的な品質保証活動：</u> システムの機能評価、サプライヤ評価および IRT からの被験者作成機能の設定を行った。 <u>テストタイプ：</u> 様々なシナリオを想定した Robust Scripted Testing を採用する。詳細に定めたテスト手順に従い、連携先の IT システムおよびネットワーク、業務の状況との関連から予測し得	Robust Scripted Testing • Intended Use • リスク評価結果 • 詳細なテスト手順 • 詳細なテストスクリプト • 実施したテストの詳細な結果 • 各テストスクリプトの合否 • 見出された問題点とその対応 • 結論：機能の受入れ可否
<u>IRT からの被験者作成：Feature</u>				

Intended Use		リスク評価	包括的な品質保証活動評価後の残存リスク、テストタイプ	テスト記録
Features, Functions, or Operations	Intended Use of the Features, Functions, or Operations	Risk-Based Analysis	Assurance Activities	Establishing the appropriate record
• 夜間バッチにより、IRT と EDC の症例を比較し、EDC に該当する症例が作成されていない場合は、レコードの作成および必要なデータのコピーを行う			る不具合を含めて、テストに含める。また、機能が確実に動作することを保証するために、さまざまなシナリオでの適切な再現性試験を行う。	• テスト実施者、実施日 • 適切な確認/承認者による署名および署名日
<u>ログイン機能：Feature</u> • ユーザーの ID はユニークなもののみ割り当てが可能であり、再割り当てはできない • ユーザーは初回ログイン時に任意のパスワードに変更する • ユーザーのパスワードは英数字と記号を含めた 8 文字以上とする	• ログイン機能の Feature および Function は、適切なセキュリティーを維持して EDC を利用することを目的とする • Feature のセキュリティー要件は自社のセキュリティーポリシーに準ずるものである • ログイン機能は、システムより発行された ID とユーザーがシステムの指示に従って変更したパスワードにより、維持される	アカウントに対する適切なセキュリティーを維持する Feature が損なわれる場合、適切なユーザーがデータを生成処理したことへの信頼性が損なわれる可能性がある。しかし、定期的にアカウントの棚卸を行い、適切なユーザーのみログインしていることを確認するプロセスを追加しているため、ログイン機能の Feature を Not High Process Risk と判断した。	<u>包括的な品質保証活動：</u> ログイン機能の Feature は本システムの機能評価、サプライヤ評価およびサプライヤによる IQ の結果を受領した。その結果、サプライヤが本システムのプラットフォーム機能に対するバリデーションを維持していること、要求した設定が行われていることを確認した。 <u>テストタイプ：</u> Unscripted Testing (Ad-hoc) でログイン機能に対するプロセスを確認する。	• Unscripted Testing (Ad-hoc) • Intended Use • リスク評価結果 • テスト項目 • 見出された問題点とその対応 • 結論：機能の受入れ可否 • テスト実施者、実施日
<u>ログイン機能：Function</u>		適切なユーザーがログインできない場合、業務の継続性が		

Intended Use		リスク評価	包括的な品質保証活動評価後の残存リスク、テストタイプ	テスト記録
Features, Functions, or Operations	Intended Use of the Features, Functions, or Operations	Risk-Based Analysis	Assurance Activities	Establishing the appropriate record
• ユーザーのログイン機能（ID とパスワード）を入力してログインする • パスワードを失念した場合、自分で復旧させることができる		維持できず、ALCOA の「同時性」要件が失われる可能性がある。しかし、ログイン機能の障害によって入力が遅れたとしても、誤ったデータの入力や入力済みデータの意図しない改変には至らないため、解析結果の信頼性に与える影響は少ないと判断する。したがって、ログイン機能の Function を Not High Process Risk と判断した。		
<u>CRF 情報の入力：Operation</u> • プロトコールに従って実施された診察、検査などを診療録および症例シート等に記録する • 医療機関ユーザーの権限で、作成された症例のデータを EDC に入力できる • 前後関係や日付チェック等の論理チェック（自動	• 医療機関ユーザーは診療録および症例シートを元に治験評価データを入力する • 入力された治験評価データに論理チェックをかけ、自動的にクエリが上げ、必要に応じて、入力データを修正する	CRF 情報の入力機能 (Operation) が意図した通りに実施できなかった場合、適切な原データとのトレースおよび適切な担当者による入力ができない可能性があり、治験評価データの帰属性、原本性、正確性が損なわれ、統計解析結果に使えないなどの影響を及ぼす可能性がある。	EDC の入力機能はプラットフォームとして実装されているため、システム機能の評価、サプライヤの評価を実施する。さらにテスト環境および本番環境の適用手順を定め、サプライヤから作業結果を受領する。さらに、本 Operation を Unscripted Testing (Exploratory) で補足する。	Unscripted Testing (Exploratory) • Intended Use • リスク評価結果 • テスト項目（テスト対象の Operation 等の概要） • テストの目的および判定基準 • 見出された問題点とその対応 • 結論：機能の受入れ可否

Intended Use		リスク評価	包括的な品質保証活動評価後の残存リスク、テストタイプ	テスト記録
Features, Functions, or Operations	Intended Use of the Features, Functions, or Operations	Risk-Based Analysis	Assurance Activities	Establishing the appropriate record
クエリ）およびマニュアルチェックによって、データクリーニングを行う • 治験責任医師が治験評価データを承認する • 統計解析に用いるためにデータを固定する	• 必要に応じて、DM、モニターはマニュアルクエリを上げることができる • 入力、レビュー、固定等のステータスを管理する • 統計解析に用いることが可能な治験評価データを収集することを目的とする	しかし、モニターが原データおよびプロトコールの遵守状況を確認する追加プロセスがあるため、誤ったデータや意図しないデータ修正が統計解析結果にまで影響する可能性は低いと判断する。したがって、本 Operation を Not High Process Risk と判断した。	Unscripted Testing (Exploratory) の主たる目的は、Intended Use の維持および入力から固定までの業務において、予期しない不具合が発生しないことである。	• テスト実施者、実施日
<u>CRF 情報の入力：Function</u> • 権限によって参照可能なフィールドを制御する（非盲検ユーザーと盲検ユーザー） • 入力データによって、EDC の入力フィールドを制御（追加）する	• 医療機関ユーザーがプロトコールに従って、必要な治験評価データの収集を適切に行うことを目的とする • EDC にアクセスするユーザーの内、非盲検ユーザーは割付に関する情報を閲覧可能にする • 必要な治験評価データは患者の属性（性別、割付群、検査結果等）により異なるため、入力された	CRF 情報の入力機能 (Function) が意図した通りに動作しなかった場合、盲検データの閲覧ができてしまうため、盲検性の維持ができない。また、適切な治験評価データを CRF に反映できず、治験評価データの完全性が損なわれ、計画していた統計解析ができず、統計解析結果が偏るなどの影響を及ぼす可能性がある。したがって、アカウント管理によって権限の制御	EDC の入力機能はプラットフォームとして実装されているため、システム機能の評価、サプライヤの評価を実施する。さらに、本 Function の実装に関し、Limited Scripted テストを採用する。非盲検、盲検ユーザーの権限による閲覧制御は、サプライヤのテスト結果を評価、および Unscripted Testing (Error-guessing) で Intended Use を保証する。一方、入力フィールドの制御機	Limited Scripted Testing • Intended Use • リスク評価結果 • 詳細なテスト手順 • 詳細なテストスクリプト • 実施したテストの詳細な結果 • 各テストスクリプトの合否 • 見出された問題点とその対応 • 結論：機能の受入れ可否 • テスト実施者、実施日

Intended Use		リスク評価	包括的な品質保証活動評価後の残存リスク、テストタイプ	テスト記録
Features, Functions, or Operations	Intended Use of the Features, Functions, or Operations	Risk-Based Analysis	Assurance Activities	Establishing the appropriate record
	評価データによって動的に制御する • 入力されるデータは、電子記録の要件を満たす	を行っているが、CRF 情報の入力機能を High Process Risk と評価した。	能は様々なパターンを整理した Scripted Testing および Unscripted Testing (Exploratory) の双方を活用することで、業務に許容できることおよび Intended Use を満たすことを検証する。	• 適切な確認/承認者による署名および署名日
<u>電子署名機能：Function</u> • 電子署名の実施記録は、監査証跡に保存される • 電子署名は 2 つの識別要素（ID とパスワード）を利用する • 電子署名を実施する際、署名者、署名日時 (DD-MM-YYY hh;mm)および、署名の意味を記録する • 電子署名後に CRF が修正された場合は、該当するフィールドの電子署名を	• CRF に治験責任医師の承認のために電子署名を用いる • この電子署名は、電子署名の要件を満たす	電子署名機能が意図した通りに動作しなかった場合、CRF データの適切性（治験責任医師が承認したこと）を客観的に示すことができない、または規制要件を満たすことができない。しかし、データマネジメント担当者がレビューするプロセスがあるため、統計解析からの除外に至るような可能性は低いと判断する。 したがって、電子署名機能を Not High Process Risk と評価した。	システムの機能評価、サプライヤ評価および署名機能の設定を行った。電子署名要件に準拠していることを確認するため、治験責任医師の権限ユーザーによる Unscripted Testing (Ad-hoc)を実施し、電子署名機能が Intended Use を満たすことを確認する。	Unscripted Testing (Ad-hoc) • Intended Use • リスク評価結果 • テストの実施 • 見出された問題点とその対応 • 結論：機能の受入れ可否 • テスト実施者、実施日

Intended Use		リスク評価	包括的な品質保証活動評価後の残存リスク、テストタイプ	テスト記録
Features, Functions, or Operations	Intended Use of the Features, Functions, or Operations	Risk-Based Analysis	Assurance Activities	Establishing the appropriate record
外す（電子データと電子署名がリンクされている）				

執筆者

電子化情報部会

部会長	佐久間　直樹	帝人ファーマ株式会社
副部会長	井上　学	MSD 株式会社
	染谷　美紀	ファイザーR&D 合同会社
	渡辺　博司	第一三共株式会社

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）

TF リーダー	渡辺　博司	第一三共株式会社
SFT リーダー	三宅　哲郎	バイエル薬品株式会社
	関塚　雅之	旭化成ファーマ株式会社
	玉村　聡子	MSD 株式会社
	中島　洋子	中外製薬株式会社
	日室　桂史	エーザイ株式会社
	渡辺　博司	第一三共株式会社