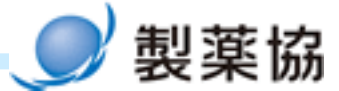


コンピュータ化システム利用時に効率的にCSVを行うための ベンダーへの説明資料



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4月4日

製薬企業の医薬品開発においては、コンピューター化システムを利用する際、コンピューター化システムが患者の安全、製品の品質、あるいはデータの完全性(データインテグリティ)に影響を与える可能性があることから、コンピューター化システムの開発・検証あるいは運用管理を定めた取り組みが求められている。

これらの取り組みは「コンピューター化システムバリデーション(以下、CSVと略す)」と呼ばれ、各国の規制要件にもなっている。

CSVにかかる文書は製薬企業が作成する文書であるが、ベンダーの文書を積極的に利用し効率的に作成することは、医薬品の開発費用を削減するために求められていることである。

本資料は、医薬品や医療機器の開発にかかわるベンダーの皆さんが規制要件を理解し、製薬企業と協力して効率的にシステムの信頼性を保証するための文書を作成するための参考資料として作成するものである。

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る。将来の動向により、状況が変わることを留意すること。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わない。

利用にあたって

本資料のパワーポイントファイルは、利用するコンピュータ化システムの種類や各社の手順により対応が異なることがあるため、必要に応じて修正してご利用ください。また、修正の妥当性は各社で判断してください。

➤ 本資料の位置づけ

- 医薬品や医療機器の開発にかかわるベンダーの皆さんが規制要件を理解し、製薬企業と協力して効率的にシステムの信頼性を保証するための文書を作成するための参考資料

➤ ターゲット(読者)

- 医薬品/医療機器の開発に関わるコンピュータ化システムの開発/利用等に関わるベンダー各位

- はじめに
- 目的・ターゲット
- 資料の構成

➤ I .基本的な事項

■ I-1 電磁的記録・電子署名に関する規制や要件

- (1)ER/ES指針
- (2)電子署名利用のための要件
- (3)組織・体制・教育

■ I-2 CSV

- (1)CSVとは
- (2)計画策定段階
- (3)仕様検討段階
- (4)テスト
- (5)トレーサビリティ
- (6)運用段階
- (7)データ出力
- (8)コンピュータ化システム利用終了
- (9)全般

➤ II .CSV活動の各段階で求められること

- (1)理想的なベンダーの対応
- (2)CSV文書の中でベンダーからの提供が必要な文書
- (3)CSV対応時のベンダーの対応
- (4)マルチベンダー体制
- (5)コンピュータ化システムバリデーション(CSV)と作成者
- (6)ベンダーへの要求事項

I. 基本的な事項

I-1 電磁的記録・電子署名に関する規制

I-2 CSVとは

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)

医薬品開発では、各種申請/承認に関わる文書の一部を電磁的記録が構成し、その記録を取り扱うコンピューター化システムにはCSVによる保証が求められる。

ベンダーより導入されるシステムでは、医薬品の承認申請のために提出される文書を構成するデータを取り扱うため、同様にCSVが必要とされ、ER/ES指針を遵守することが求められる。

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

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta8216&dataType=1&pageNo=1

製薬協電子化情報の規制要件・発出物ハンドブック付録 ER/ES指針の解説

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/handbook_of_regulatory_requirements.html

➤ 電磁的記録利用のための要件

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

- 電磁的記録の真正性
- 電磁的記録の見読性
- 電磁的記録の保存性

➤ 電磁的記録の真正性

「電磁的記録が完全で、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」

■ 真正性には、以下の3つの要件が必要とされている

(1)セキュリティ

(2)監査証跡

(3)バックアップ

要件	これが守られると...
セキュリティ	不正アクセス・改ざん・データ暗号化・搾取・恐喝の危険が少なくなる
監査証跡	作成者・承認者が明確になる 電子記録・電子署名が改ざんされたものでないことを証明できる
バックアップ	災害(火災、地震等)やシステム障害・セキュリティインシデントが発生したとき、データや監査証跡を失わずに済む

➤ セキュリティ

■ 物理的セキュリティ

- サーバ設置場所
- 入退室管理
- デバイスのデータ領域のセキュリティ

■ 論理的セキュリティ

- アカウントとパスワードの適切な管理
- 権限の適切な管理
- セキュリティアップデート

■ ネットワークセキュリティ

- ファイアウォール
- 通信の暗号化
- 通信機器のファームウェアアップデート
- 通信の監視

➤ 監査証跡

- システム内で「誰が」「いつ」「何に」「何をしたか」の記録
 - 正確なタイムスタンプ
 - 集計等システムが実施した場合は、システムが実施したことを記載
 - 誰も修正できない場所に保存
 - 自動的に作成される
 - ユーザーがシステムを操作して確認することができる
 - 変更する際は変更前と後の記録が残るようにする

書面であれば、変更時に変更前の情報や変更者の筆跡が残ることで、変更・改ざんの有無が判定できる。電磁的記録の場合も、変更者や変更前の情報を記録する監査証跡により、「真正性」が担保される。

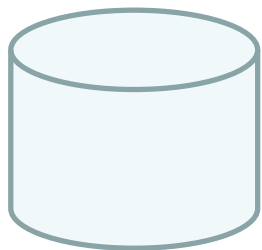
➤ バックアップ

- バックアップされたデータをリストアできることを確認
- データのみでなく、監査証跡もバックアップ
- 頻度、保存期間、保存場所(ランサムウェア等の対応)

➤ 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」

電磁的記録
保存システム



ディスプレイへの表示
例) PDF



紙への印刷



電磁的記録媒体へのコピー

➤ 見読性への対応

例:PDFのフォント埋込等の対応

別紙4 (ICH 電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) に含める電子ファイル仕様 v1.3)

2.4 フォント

テキストを作成する際に使用したフォントがPDFに埋め込まれていない場合や審査員のコンピュータで利用できない場合、PDF閲覧ソフトはテキストを表示するために自動的にフォントを置き換える。フォントの置換は、文書の外観や構造、場合によっては文書の内容表示にも、影響を及ぼすことがある。PDFファイルは以下に従って作成すること。

- ・ 使用した全てのフォントをPDFに埋め込む
- ・ OpenTypeフォントまたはTrueTypeフォントのみを使用する
- ・ カスタムフォントは使用しない

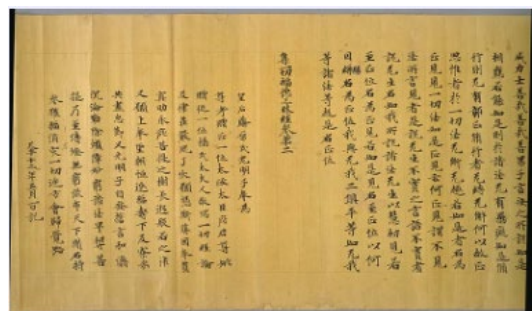
**OSやソフトウェアのバージョンアップ等があっても見読性が損なわれないように、
長期にわたって見読性を担保できるようにする必要がある**

➤ 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」

- 保存性確保の手順が文書化され、適切に実施されている
- 他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、移行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

紙



集一切福德三昧経（奈良時代に作成されたもの）

画像出典： 国立国会図書館デジタル貴重書展のサイトより



電子の例

・媒体によっては定期的にコピーする等



DVD-R

寿命5年!?

➤ 保存性

システム運用時にシステム内に適切に保存されているか

- ハードウェアの耐久性と保守管理
- データの冗長性(レプリケーション)と運用管理
- バックアップの取得頻度・世代管理およびリストアのテスト
- ソフトウェア・ハードウェアのセキュリティアップデートとライフサイクル管理
- ウイルス対策やサイバー攻撃対策

➤ 運用中および運用後のシステムからのデータ出力時の保存性

真正性・見読性が担保されたデータ・メタデータ(監査証跡・システム内のフォルダ構造等説明資料等)の出力

➤ 電子署名

■ ER/ES指針の定義

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

例: システム上で、個人が特定できる(共用ではない)アカウント※で、電子署名を実施、その記録が文書と監査証跡に保存される

➤ デジタル署名

■ ER/ES指針の定義

署名者認証の暗号化技術等に基づく電子署名

■ 電子証明書を利用した電子署名のことを指す

■ 電子証明書には、ハンコ同様、署名の意味(承認等)はないため文書等に記載する必要がある

□ 本人の電子証明書を利用したデジタル署名

- ✓ 電子署名の際に本人の電子証明書を付与して署名

□ ベンダーの電子証明書を利用したデジタル署名

- ✓ 電子署名を行ったファイルに、ベンダーの電子証明書を付与

■ いずれの電子証明書についても有効期限があるため、長期保存の対応を考える必要がある

(2) 電子署名利用のための要件 3/3

- 電子署名及び認証業務に関する法律に基づき、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。
- 電子署名は、各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰も再使用、再割り当てしないこと。
- 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)
- 電磁的記録に付与された電子署名は、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。

(3) 組織・体制・教育

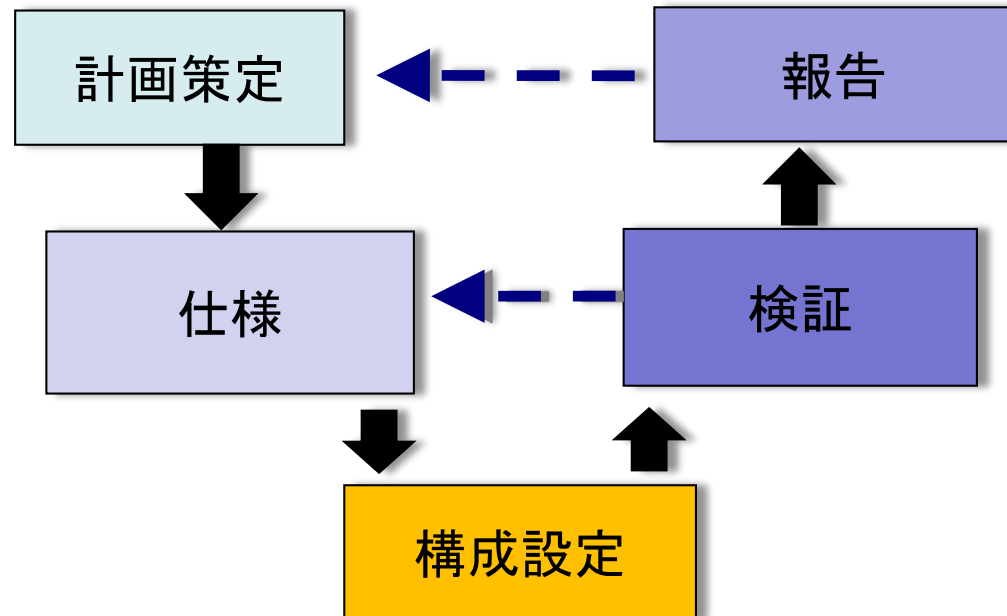
- 電磁的記録及び電子署名を利用する場合、利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定すること
 - コンピュータ化システムバリデーションを維持するためには、システムを適切に構築するだけでなく、運用の体制を構築して教育を行い、人の操作によるミス・意図的な変更を防ぐ必要がある
 - ベンダーが運用する範囲と製薬企業が運用する範囲を明確にし、ベンダー運用部分はベンダーの責任として責任者、管理者を設定し、運用手順の規定と、運用者に対する社内教育が実施される必要がある
 - ユーザー運用範囲に対して、製薬企業の管理者、利用者に対して教育するためのマニュアル等の資料を提供する必要がある

I. 基本的な事項

I-1 電磁的記録・電子署名に関する規制

I-2 CSVとは

➤ CSVとは



- システムの意図した用途への適合
ユーザーの要求に対して、機能や構成設定があり、要求に対するテストが適切にされていることを保証し文書化する
- システムのライフサイクルにわたる適切な運用管理

➤ CSV文書例

- 右記文書がCSV文書の1例
- システムのリスクや機能のリスクによって作成されるCSV文書、テスト内容は、異なる

URS・・・User Requirement Specification
FS・・・Functional Specification
CS・・・Configuration Specification

ユーザー要求仕様書(URS)

バリデーション計画書・報告書

機能仕様書(FS)

構成設定仕様書(CS)

テスト文書

トレーサビリティマトリクス

運用手順書

リスクアセスメント

変更管理記録

その他

➤ ソフトウェアカテゴリ分類

■ CSVにおいては、ソフトウェアは下記に分類されることが一般的である

- CSVの各段階で実施する内容を決定するため、システムを構成するソフトウェアの種類に応じて、あらかじめソフトウェアのカテゴリを分類しておく

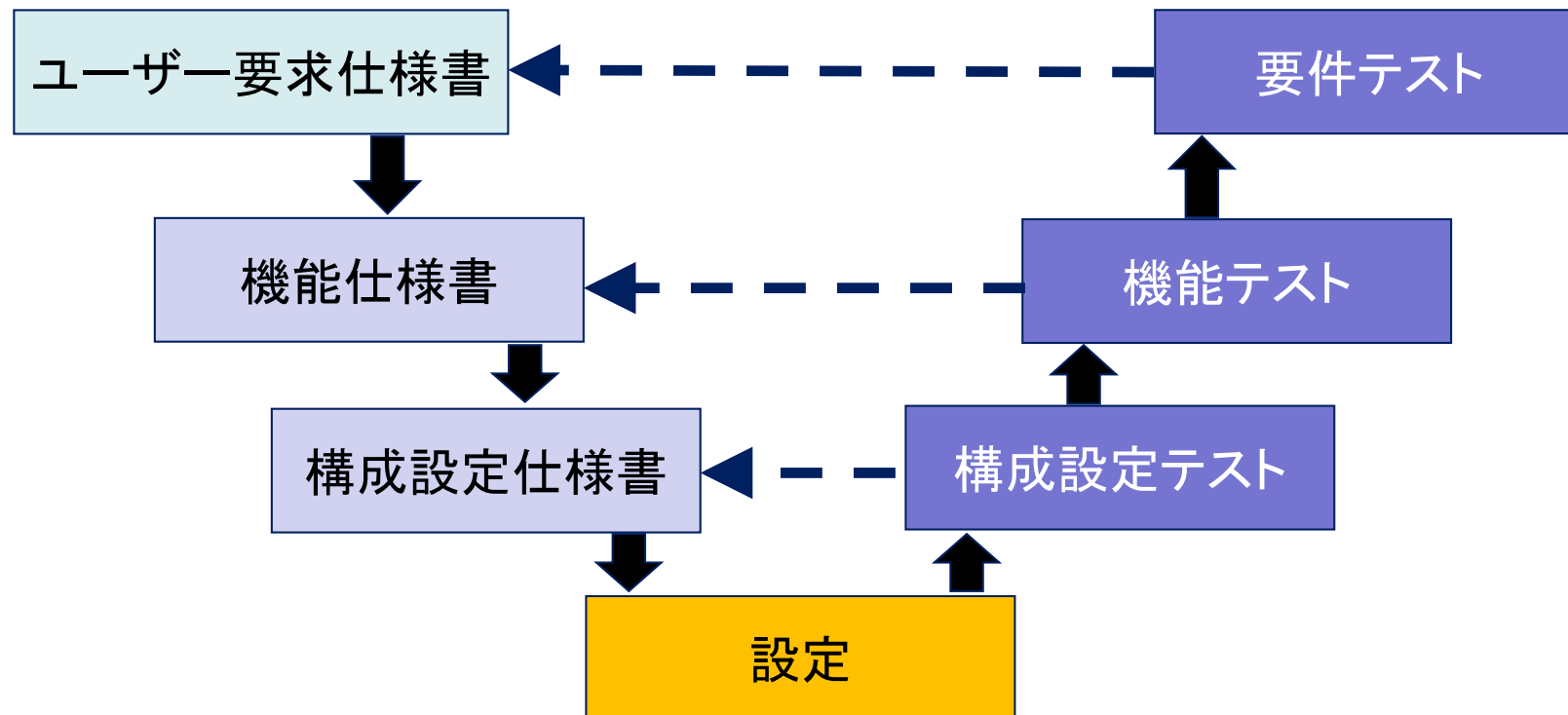
カテゴリ	内容
1	基盤ソフト
	・カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの(プラットフォーム) ・運用環境を管理するソフトウェア
	このカテゴリは設定しない
	過去にファームウェアがカテゴリ2に定義されていたが、現在は設定されていない
3	構成設定していないソフトウェア
	商業ベースで販売されている既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定していないもの (実行時のパラメータの入力のみで調整されるアプリケーション等は本カテゴリに含まれる)
4	構成設定したソフトウェア
	ユーザーの業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む) 但し、プログラムを変更した場合はカテゴリ5とする
5	カスタムソフトウェア
	業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア (アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)

参考: 適正管理ガイドライン

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb6573&dataType=1&pageNo=1

➤ バリデーションVモデル例

- ソフトウェア開発手法の1つであり、主にウォーターフォール型開発において開発工程とテスト工程を詳細さのレベルに応じて対に並べ、各工程の対応関係を明示したモデルである。



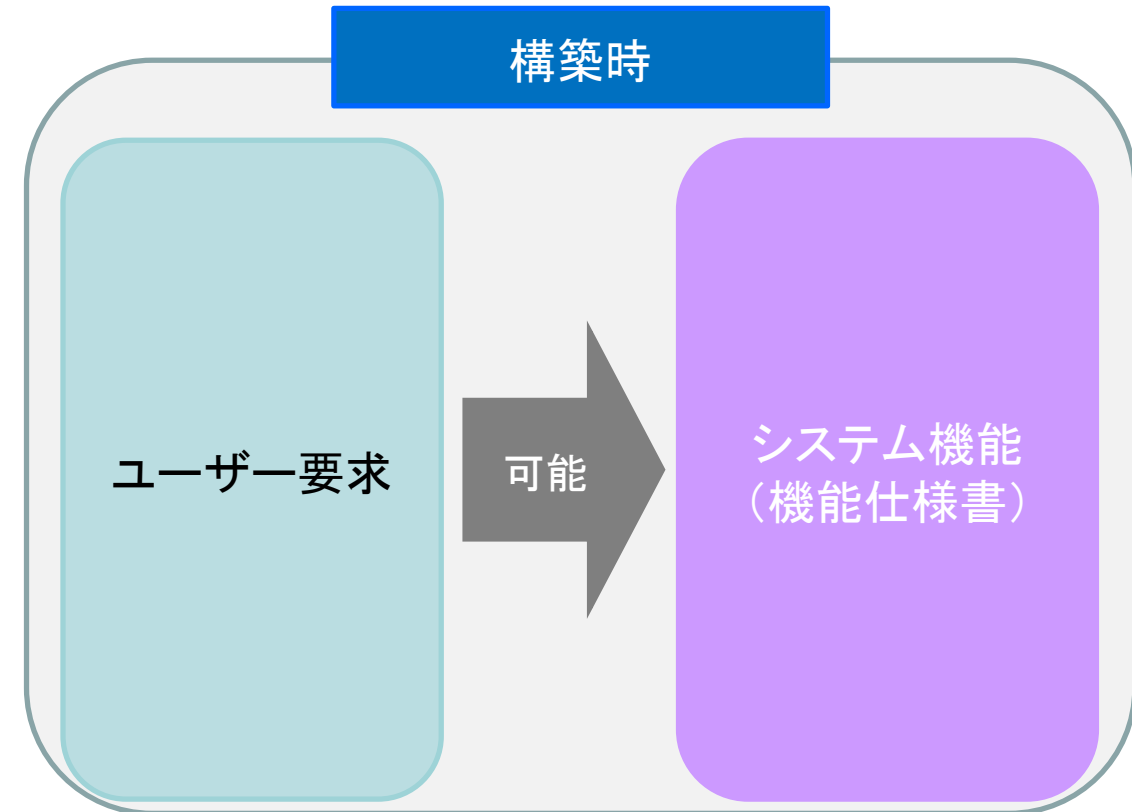
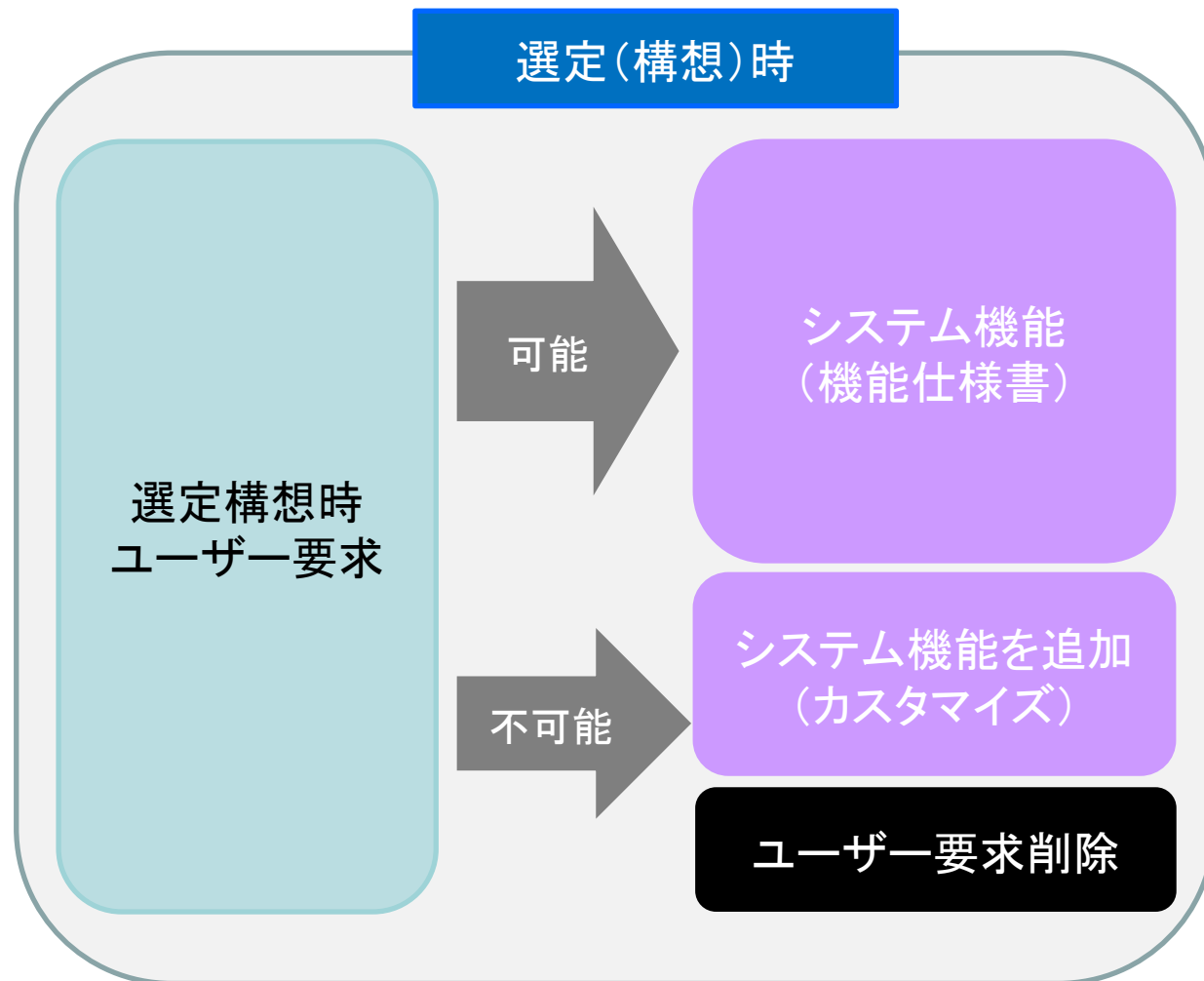
【補足】 アジャイル開発等、他の開発の場合は上記の限りではなく、その開発プロセスに応じた成果物が作成される。

➤ URSとは

- ユーザー要求仕様書(URS)はユーザー要求を定義した文書である
- 原則論としては、ユーザーの要求に従ったシステムを構築する
- 実際は、ユーザー要求に適合したシステムを選定して、微調整をして、ユーザーが実施したい業務が実現できるシステムのURSとする
- 上記対応によってURSも変更する可能性がある
- 規制要件への適合もユーザー要求に含まれる

(2) 計画策定段階 2/3

➤ URSの対応



※カスタマイズは、CSV対応の負荷と追加費用が発生するため、行わないことが望まれる

➤ URS作成ケース

■ 依頼者がURSを持っているケース

- 以前同じ種類のシステムを利用
- 利用するシステムを理解している

■ 依頼者が漠然とシステムを利用したいためURSがないケース

- システム機能を分析し、ベンダー/依頼者が協議のうえ依頼者が必要な要求(URS)を決めていく

■ CROがシステムユーザーでCSV文書を持っているケース

- CROのURSを利用

(3) 仕様検討段階

➤ 機能仕様書

■ システムの機能についての仕様書

- コンピュータ化システムの機能を記載したもの（ユーザーの要求に対応する機能がすべて存在する必要がある）

➤ 構成設定仕様書

■ システムへの設定内容を記載した文書

- 必要とする機能に設定するためのハードウェアやソフトウェアに関する詳細な構成の仕様等を記載するもの
- 構成設定内容は、製薬企業により異なるため、ひな形がベンダーにあり、ベンダーと製薬企業が協議して記載されるケースが多い

(4)テスト

➤ 構成設定テスト/機能テスト/要件テスト

テストの種類	主な実施者	場合によりサポート
構成設定テスト	ベンダー	-
機能テスト	ベンダー	製薬企業
要件テスト	製薬企業	ベンダー

- テスト自体は、製薬企業、ベンダーどちらが行っても問題はないが、構成設定、機能のテストはベンダーで製品としてテストされているべきである
- また要件テスト(業務に照らしたテスト)は、ユーザーが実際にテストして確認することになるため製薬企業が行うことが一般的であるが、運用を委託しているベンダーが行うこともある

(5)トレーサビリティ

➤ トレーサビリティ

- ユーザー要求に対する機能/構成設定がトレースできることが必要
- 機能/構成設定に対するテスト結果をトレースすることができるようにトレーサビリティマトリクスを作成することが多い

■ 一例

要件	要求事項	機能仕様	構成設定仕様	テスト
URS-01	〇〇できること。	FS-01	CS-01	TE-01
URS-02	●●できること。	FS-02	CS-02	TE-02

➤ システムのライフサイクルを通じた運用管理

- システムの運用段階(構築時の運用も含む)では、ライフサイクルを通じた運用管理体制により、人的なミス等による意図した用途への不適合を防ぐ必要がある
- ベンダーが運用する範囲と製薬企業が運用する範囲を明確にし、ベンダー運用部分はベンダーの責任として責任者、管理者を設置し、運用手順および、運用者に対する社内教育が実施される必要がある
- ユーザー運用範囲は、マニュアル等により操作方法が文書化され、製薬企業の責任者、管理者、利用者に必要な教育内容が明確である必要がある

➤ 運用手順書

- システムを運用するための体制や手順を記載した文書

- 一例

変更管理手順書

インシデント管理手順書

バックアップ手順書

アクセス管理手順書

トレーニング手順書

(7) データ出力

- 運用終了時やある時点でデータ出力をする場合は、システムで維持していた真正性・見読性を担保した状態でデータ・メタデータ(監査証跡等)を出力する必要がある
 - システムの機能によるデータ出力
 - CSVにより出力データの形式、真正性・見読性が担保される
 - 一定のファイル単位で出力できることが望ましい(1ファイルずつの場合時間がかかる)
 - ベンダーによるデータ出力
 - ベンダーが作成する文書(手順書やデータチェック結果等、データの適切性を担保する文書)によって、出力データの形式、真正性・見読性が担保される

いずれの場合であっても運用開始前までには、対応方法、対応時間等が明確になっている必要がある

(8)コンピュータ化システム利用終了

- 利用していたデータ・メタデータの適切な消去
 - ベンダーの手順による適切な削除・文書作成・提供
- コンピュータ化システムの廃棄
 - ベンダーの手順による適切な廃棄・文書作成・提供
- 利用していたデータ・メタデータのアーカイブ
 - ベンダーの手順によるデータアーカイブ・手順書・記録作成・提供

いずれの場合であっても運用開始前までには、対応方法、対応時間等が明確になっている必要がある

➤ ベンダーオーディット

- 製薬企業がベンダーに対して、システム開発構築運用組織体制や作成文書の適切性を確認するために行う調査
- 書面調査と訪問調査に分けられるが、書面調査後に訪問調査を実施する場合もある
- 選定、リスクアセスメントおよび運用後の定期的な調査時に実施される

➤ リスクアセスメント

- 初期アセスメントとして、システム全体に対して以下3項目に関するリスク評価を行う

- このアセスメントでリスクが高いと評価されたシステムについては、機能リスクアセスメントとして各機能に対するリスク評価を実施する
 - データの完全性(データインテグリティ)
 - 被験者の安全性
 - 製品の品質

Ⅱ .CSV活動の各段階で求められること

(1)理想的なベンダーの対応

➤ 理想的なベンダーの対応は下記となる

- ベンダーが、製薬企業に要求される規制対応に必要なCSV文書を理解し、対応するCSV文書案を提示することができ、製薬企業の基準により変更することができることが望ましい
- すべてのCSV文書案があれば、製薬企業側の負担が少なくなり、CSVの観点から選定されやすくなる
- ただし、CSV文書案の品質や製薬企業側のCSV手順によっては、別途対応が必要になることがある
- 事前に製薬企業のCSV規定とベンダーの手順・提供文書を照らし合わせ、効率的にCSV文書が作成できれば、ベンダーと製薬企業双方の費用負担軽減に繋げることができる

(2) CSV文書の中でベンダーからの提供が必要な文書

- CSV文書の中でベンダーからの提供が必要な文書として少なくとも下記がある

- 文書
 - 機能仕様書 (FS)
 - 構成設定仕様書 (CS)
 - テスト文書 (UAT以外)
 - トレーサビリティマトリクス (UAT以外)
 - マニュアル / 運用手順書

(3) CSV対応時のベンダーの対応

➤ ベンダーからの提供CSV文書がない場合

製薬企業が必要なCSV文書を作成することが難しい

- 機能仕様書や構成設定仕様書は、製薬企業ですべての機能を確認することが難しい。一方、システムを作成したベンダーは機能仕様を網羅的に把握しているため、ベンダーが作成することが望ましい。

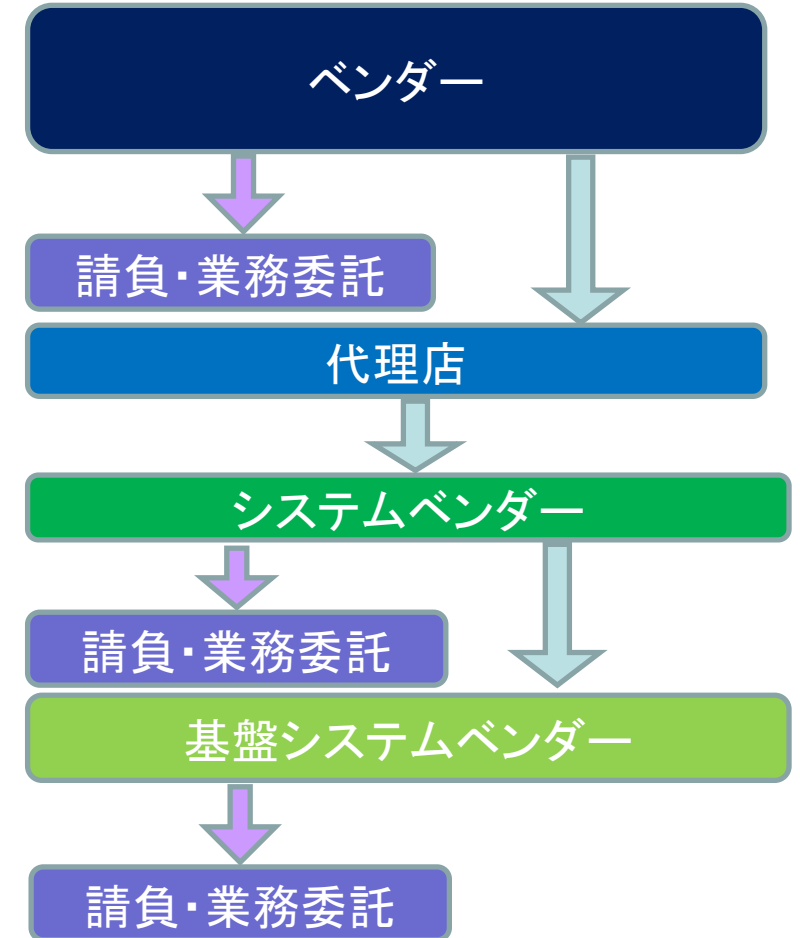
➤ ベンダーからの提供CSV文書がある場合

製薬企業側で他の文書を補って必要なCSV文書を揃えることができる

(4) マルチベンダー体制

➤ マルチベンダー体制

- システム構築・運用にあたっては、多くのベンダーを利用している場合がある
- その際、ベンダーはシステム全体の体制を確認して、システムのライフサイクルを通じた、組織体制が問題ないことを説明できる必要がある
- 直接契約のないベンダーに対しても、その契約、組織体制、運用について妥当であることを、契約しているベンダーを通じて確認し、説明できる必要がある



(5) コンピュータ化システムバリデーション(CSV)と作成者



- コンピュータ化システムバリデーションを実施した結果の文書の例として、上記のような文書が作成される
- これらの文書は、製薬企業が作成されていることを担保する文書ではあるが、すべての文書を製薬企業が作成する必要はない
- ベンダーが、システム構築時に作成した文書をCSV文書として利用することは、CSVの効率化とコスト削減のために重要である
- また、ベンダーは、機能仕様や構成設定等について製薬企業より理解しており、積極的に情報提供があることが望ましい

(6)ベンダーへの要求事項 1/5

➤ 計画策定段階、仕様検討段階

文書名/内容	要求事項	関連セクション
ユーザー要求仕様書 (URS)	システムの機能仕様書が文書化され、提供されることが望まれる。 また、システムの目的を記載した文書が提供されることも望まれる。	I -2(2)
機能仕様書 (FS)	システムの機能の内容・保証はベンダーの責務となるため、機能仕様書は提供されることが望ましい。ER/ES指針への適合(セキュリティ・真正性・見読性・保存性等)を踏まえた機能が要求される。	I -2(3)
構成設定仕様書 (CS)	構成設定仕様書の作成はベンダーの責務であるため、構成設定仕様書のひな形、構成設定を記載した構成設定仕様書は、提供されることが望ましい。	I -2(3)

(6)ベンダーへの要求事項 2/5

➤ テスト、トレーサビリティ

文書名/内容	要求事項	関連セクション
テスト	構成設定テストおよび機能テスト内容のコピーの提供、訪問調査時に開示されることが望ましい。 ユーザーテストのスク립トひな形や案が提供されると望ましい。	I -2(4)
トレーサビリティ	ベンダーで実施された作業（FS作成、CS作成、機能と構成設定のテスト等）のURSに対するトレーサビリティ文書（トレーサビリティマトリクス）は提供されることが望まれる。	I -2(5)

(6)ベンダーへの要求事項 3/5

➤ 運用段階、全般

文書名/内容	要求事項	関連セクション
運用手順書	最低限操作マニュアルの提供が望まれる。 運用をベンダーが行う場合は、運用手順書の作成およびコピーの提供があると良い。	I-2(6)
組織・体制・教育	コンピュータ化システムに対応する組織・体制が明確になっていること、誰が何をどのように行うかが、規程・手順書等で明確になっている事が望まれる。 また、教育に関する手順書があり、これら規程・手順・ガイドライン等に関する教育実施と、その教育記録があることが望まれる。 また、ベンダーは、システム対して、対応する人数を定め、サポート体制、品質マネジメントシステム体制を構築して、システムライフサイクル全般に対する対応に関し製薬企業に説明できる必要がある。	I-1(3)
ベンダーオーデイト	オーデイトへの対応が望まれる。 システム導入時のみならず、運用後の定期的な調査への対応も望まれる。	I-2(9)

(6)ベンダーへの要求事項 4/5

➤ データ出力

文書名/内容	要求事項	関連セクション
機能による出力	真正性・見読性を担保した、フォルダ単位等複数のデータ・メタデータの出力機能が望まれる。 最低限操作マニュアルの提供が望まれる。	I-2(7)
ベンダーによる出力	真正性・見読性を担保したデータ・メタデータの仕様があらかじめ文書化されていることが望まれる。 真正性・見読性を担保したデータ・メタデータの出力が望まれる。 真正性・見読性を担保した出力を確保するための手順書、報告書等CSV文書の作成が望まれる。 データの出力期間があらかじめ文書化されていることが望まれる。	I-2(7)

(6)ベンダーへの要求事項 5/5

➤ コンピュータ化システム利用終了

文書名/内容	要求事項	関連セクション
データ・メタデータの削除	利用していたデータ・メタデータの削除が適切に実施される。	I-2(8)
コンピュータ化システムの廃棄	コンピュータ化システムが、データを消去されて適切に廃棄される。	I-2(8)
データ・メタデータのアーカイブ	データ・監査証跡を含むメタデータが適正にアーカイブされる。	I-2(8)

コンピュータ化システムを利用するにあたり、製薬企業のCSV文書作成は、ER/ES指針を遵守するために必要な対応となります。

ベンダーの文書を利用して効率的にCSV文書を作成することは、製薬企業の業務効率化となるため、本資料を通じ製薬企業のCSV対応の内容をご確認いただき、CSV対応に即した資料をご提供いただけるとありがたいです。