

6. ログイン、監査証跡、電子署名の関係

いずれも、個人を特定するデータが日時や内容とともに記録される点では同様で、それぞれの個人特定データが互いに流用される場合もあるが、操作の流れの中で以下のように区別されると解釈できる。

ログインによって、以後ログアウトまでの一連の操作が当該個人によるものであることがシステムに宣言、記録される。ログイン時に宣言されたこの個人特定データはそれ以後のシステムの操作（閲覧、変更、削除など）に伴って作成される監査証跡の記録に用いられる（ログイン自体も監査証跡の対象となる）。監査証跡はユーザーにあらためて確認を求めず、暗黙のうちに自動的に作成される。それに対して電子署名が必要な場面では、ログイン後で個人特定がすでに行われていても、あらためて明示的にユーザーに署名の意志の確認が行われ、ユーザーは署名という操作を意識的に行う。電子署名が従来の手書き署名と等価のものであると定義するならば、「電子署名」とはこの明示的な電子署名を意味すると考えられる。電子署名が必要な場面とは、従来の紙の文書であれば署名が必要であるような場面であって、文書全体の作成時あるいは承認時の署名や一部変更に対する署名などが想定される。ログインも、入館時に来訪者名簿に署名するようなイメージで、電子署名の一種とみることもできる。

Guidance for Industry では、入力開始時及び入力時に電子署名を必要とするとしているが、複数の入力（変更も含む）時に毎回電子署名を行う必要は無く、ひとつの電子署名で複数の入力を管理してもよいと

付記している。この場合、ログイン時の電子署名をもってそれ以後の入力操作の（暗黙の）電子署名とする（すなわち以後は監査証跡のみでよい）のか、あるいは一連の入力操作の節目（ページが変わるときなど）で明示的な電子署名を求めなければならないのか不明確である。例えばデータの修正時に、ログイン後であれば監査証跡を残すだけでよいのか、加えてどの段階で明示的な電子署名を必要とするかは、修正の種類や重要性などによって実装時に決定されなければならない。また、暗黙の電子署名が監査証跡と同じものであるかは検討の余地がある。

7. 日付・時間の管理（タイムスタンプ）

監査証跡の作成の際には、システムの日時が正確であることが前提となる。これを保証する管理が求められる。

日付・時刻は、データが操作される地域のものを使用し、年月日時分を含まなければならない。許可された担当者だけがシステムの日付と時刻を変更でき、時刻の狂いを発見した場合はその担当者に連絡しなければならない。時刻の変更の記録も監査証跡あるいは文書として記録される。また、第三者により提供される日付と時刻（インターネット上の公共のタイムサーバーなど）に自動的に同期する管理が推奨されるが、その場合にも修正の記録は監査証跡として残す必要があると考えられる。

8. オープンシステム（インターネット）の使用

オープンシステムとは、システムへのアクセスがシステム上の電子記録の内容に責任を持つ人間によって管理されていない環境を意味する(21 CFR Part11)。インターネットを使用する通信はこれに該当する。ちなみに、クローズドシステムとは、システムへのアクセスがシステム上の電子記録の内容に責任を持つ人間によって管理されている環境を言い、隔離された専用線の使用などの場合をいう。

インターネット及びWWWのユーザーインタフェースを利用して臨床試験の支援を行うというアイディアは木内らの検討^{9)・10)}など早期からみられ、NRNの仮想データセンターも初期の実装の一つであるが、これらのシステムは公衆回線を利用するオープンシステムであるためセキュリティに関して特別の配慮が必要である。

21 CFR Part 11では、オープンシステムの要件として、データの作成時点から受け取り時点まで真正性、完全性、秘密性を保証するため文書の暗号化、デジタル署名などを用いること、としている。

デジタル署名とは、公開鍵暗号化法などを利用してデータの送信者が真正であること(成りすましでないこと)、通信の改ざんが行われていないことを確認する技術である。それに続いて公開鍵暗号化法で秘密鍵(共通鍵)の交換が行われた後、その秘密鍵を使用した暗号化法による暗号通信を行う手順が現在普及しており、この一連の手順はSSL(Secure Socket Layer)として実装されている。これは、ウェブサーバー側であらかじめ第3者認証局に申請してデジタル署名を取得しておけば、臨床サイト側に一般的なインターネット接続環境以外に

追加設定を必要としないため可用性が高い。NRN仮想データセンターでは臨床サイトとの通信にSSLを用いている。

また、二つの通信ノード間で仮想的に専用線と同等のセキュリティを構築するVPN(Virtual Private Network)のいくつかの実装もインターネットを利用しながら機密性を守る手段として選択肢となる。

9. データ入力操作のイメージ

以上の要件から、実際のデータ入力操作のイメージを描く。

.....

ある臨床サイトのユーザーは、電子的症例報告書の一部修正の必要が生じたので、病院のインターネット接続端末の前に座って、仮想データセンターのウェブサーバーにアクセスした。メニューから修正作業を選択すると、本人確認のIDとパスワードの入力が求められたので、画面上で自分のIDとパスワードを入力する(ログイン)。この時点で、通信はSSLを利用した暗号化通信に自動的に変わっている。以後、画面の一部には常に操作者の氏名などが表示されている。(もし、画面上の表示が自分でない場合はログインし直すことが教育訓練の段階で指示されている。)パスワードの有効期限が切れていたため、画面上でパスワードの再設定を求められ、これを再設定した。当該症例の症例調査票を表示して、必要な修正を何点か行っている間に、病棟から呼び出しがあり10分ほど中座した。もどいてみると端末にはスクリーンセーバーが表示されており、解除するには自分のパスワード

が必要であった。(教育訓練では中座するときにはいったんログオフすることが指示されていたが、すぐ戻るつもりで放置した。)修正を完了して、ページを確定するキーを押すと電子署名を求める画面が表示されたので、これを承認した。この段階で、修正は確定(commit)された。バックグラウンドでは、ログインの記録、修正の記録などの監査証跡も記録されている。作業を終了しログオフ操作を忘れて端末を離れたが、一定時間スクリーンセーバーが表示された後、自動的にログオフがおこなわれ、これも監査証跡に記録された。

10. データ操作インターフェースの実装

電子的な入力の特長は、さまざまな誤入力の防止やデータクリーニング(妥当性やデータ間の整合性のチェックなど)を入力時に行える点にある。インターフェースはわかりやすく、誤操作を誘発しにくく、かつ最小限の労力で正確な入力ができることが必要である。以下に、データ操作インターフェース(操作画面)を実装する際に留意すべき点を例示する。

入力する項目に予め決められた選択肢がある場合や、用語の一貫した使用を指示したいときには、適切に選択肢を表示したり、有効な用語を強制したりする設計とする。許容範囲外のデータなどに警告を発するプロンプトや、修正を必要とする場所を明示するフラッグなどの補助機能を使用する。変更を確認することが必要な場合は、変更、削除されたデータがすぐわかるようにデー

タタグ(異なる色やフォント、フラッグなど)を使用する。たとえば記入日時など、自動的に入力できる項目を作成してもよいが、フィールドを飛び越えたときに間のデータが自動的に入力されるようにはしない。また、入力項目にカーソルを置いた時点あるいはユーザーの求める時点で当該入力項目に関する説明をポップアップ表示するなどのガイド機能を実装する。

電子患者日誌や電子症例報告書にはアドホックに注釈などの情報を付け加えられるように自由記載項目も設ける。そうすることで、入力画面設計時には予想できなかった重要な情報を収集することができる可能性がある。これにも、日時、記入者が記録され、画面上に明示されるとともに、監査証跡が記録される。

ログイン操作、ページ入力順、項目の優先順位、電子署名などの操作順序が適切であることを強制する操作システムを実装する。また、ユーザーが誤った操作を行った場合は適切な操作手順をガイドする表示を行う。

被験者に関するあらゆる情報が、その被験者に帰属することがわかるような形式で検索できることが必要である。また、盲検性を必要とする試験デザインではどんな操作をしても盲検性が維持されることが必須であることは言うまでもない。

また、データ出力の形式としては、必要に応じて人が読める形式と電子的形式の両方で出力できることが必要である。

11. システムの変更時の管理

新システムにバージョンアップする際に

も、旧システムのデータが検索、閲覧できること。これは旧システムを維持することによっても、新システムにデータを移行することによってもよい。新システムに移行する際には、データおよび付帯情報（監査証跡、データ導出の計算方法など）を正確にかつ完全に移し替えることが重要である。報告書作成の際に使われた検索ソフトウェア、スクリプト、問い合わせ式も文書化され保存されなければならない。データの取得方法や管理方法を含め、試験全体が再現できるように、アプリケーションソフト、オペレーティングシステム、ソフトウェア開発ツールなどの各バージョンも使用できるように維持することが望まれる。試験統括責任者が保存しても良いし、業者に依頼しても良い。

ソフトウェアのアップグレード、部品の交換、新しい機器の導入など、コンピュータシステムの変更を行う場合にも、データや手順の一貫性が保たれるようにあらかじめ標準手順書を作成しておくこと。どんな変更も、その影響を評価して、再バリデーション（バリデーションについては後述）の必要性を考慮すること。操作制限や設計仕様を超えるような変更は再バリデーションが必要である。また、実際に行ったすべての変更は文書に記録しておく。

12. システム付属文書の管理

操作マニュアル、管理マニュアル、セキュリティポリシー、使用者（アクセス権限者）リスト、標準手順書（後述）などのシステム付属文書の配布、アクセス、及び使用の十分な管理を行うこと。システム付属

文書の作成と改変の履歴も文書として保存する。

13. データバックアップの確保

データの壊滅的な損失をさけるため、データの品質と完全性を保証する方法で定期的にバックアップを行うこと。データのバックアップおよび修復の手順は、標準手順書（後述）に明瞭に書かれること。データのバックアップは、標準手順書で指定された安全な場所（通常、外部の施設や元の記録から離れた別の建物の中）に保管され、必要とされる記録保存期間を通じて正確で容易にデータを復元できなければならない。バックアップ操作及び修復の記録は、システムの故障によって起こるデータの損失の種類と範囲を評価できるように作成・保存する。

14. 障害時対策

コンピュータシステムの故障時の代替手段を確保し、手順を文書化しておくこと。方法としては、遠隔地にバックアップシステムを配置する、システムそのものを二重化する、従来の人手による方法を準備しておくなどが考えられる。NRNの仮想データセンターでは、電話連絡と人手によるバックアップシステムを準備した。

15. システムの信頼性確認（システムバリデーション）

電子化臨床試験支援システムに用いるコンピュータシステムは基本的に紙の方式に

よるものと同程度（あるいはそれ以上）の信頼性を確保することが求められる。ソフトウェアがユーザーのニーズ、意図された用途に適合しており、それぞれの要求が一貫して満たされていることを検査により確認し、客観的な証拠を整えることをシステムバリデーションと呼ぶ。コンピュータシステムが、データの作成、変更、保守、保管、検索、伝送などの基本機能を正確に実行し、かつ試験実施計画書の要求をすべて満たしていること（例えば、盲検下でのデータ処理ができることなど）を実際にテストし、結果をバリデーション保証文書として作成・保存することが必要である。データの作成、収集、維持及び送信に使われたソフトウェアのバージョンは、バリデーション保証文書で記述されたバージョンであることを保証するための措置を講じる（定期的チェックなど）。

バリデーション保証文書には以下のものが含まれる。

- a. 使用目的、使用方法が記述された設計仕様書
- b. 構造的及び機能的な分析を含む、設計仕様書に基づくテスト計画書
- c. そのテスト結果と、その評価

既製品のシステムを購入して使用する場合は、そのソフトウェアの製作企業がバリデーションのほとんどを行っていることが必要である。試験統括責任者あるいは CRO は、ソフトウェアの製作企業あるいはベンダーが作成したバリデーション保証文書を保持するとともに、自らシステムを検証して制限、問題点、欠陥とその修正を調査し

ておくことが求められる。

ただし、この場合使用するデータベースや表計算ソフトが以下の条件を満たす場合は、自ら行うシステム検証は必要であるが、製作企業あるいはベンダーのバリデーション保証文書を保持する必要は無い。条件とは、(1)既製品(2)一般的な用途に幅広く使用できるよう設計されたもの(3)改変を行っていない(4)データの直接入力に使用しない、である（Guidance for Industry）。

なお、コンピュータシステムおよびハードウェア、ソフトウェアと物理的環境の関係を網羅的に記述した付属文書が各臨床サイトですぐに利用できなければならない。

16. 教育・訓練

電子化臨床試験支援システムを開発、保守、使用する人間、データを入力、処理する人間、試験をモニタリング（試験の進行監視）する人間は、その職務を果たすために必要な教育、訓練、経験を有すること。

教育・訓練は、各人が行うことになる業務それぞれについておこなわれること。資格を持つ人間（qualified individual）によっておこなわれること。試験開始前、システム変更時、そのほか定期的に、継続的に行われること。また、これらの教育、訓練、経験について記録しておくこと。

17. プロトコルへの記載

試験実施計画書に、コンピュータシステムが、どの段階でどのように（データの作成、変更、保守、保管、検索、伝送など）に使われるか記述されていること。

18. 試験記録としてのシステム記述の保存

使用したソフトウェア、ハードウェアが特定できる文書を作成し、試験記録の一部として保存すること。

19. 標準業務手順書(SOPs)

臨床試験の質を保証する手段として標準業務手順書 (SOP: Standard Operation Procedures) の作成が重視される。これを試験実施前に作成することによって臨床試験全体の手順の予めの検討が可能であり、多数の臨床サイト・担当者間で作業の一貫性を保証する効果が期待できる。電子化臨床試験システムにおいては、すでに本文中で述べた項目を含めて、以下の項目について標準業務手順書の作成が求められる。システムの設置/インストール、データの収集及び処理方法、システムの保守、データのバックアップと障害発生時対策、セキュリティのポリシー及びセキュリティ管理の具体的方法・手順、変更管理 (システムの変更) の手順などである。

E. 結論

以上、電子化臨床試験支援システムの実装に際して求められる要件について、国際的に既に規制あるいはガイドラインとして提示されているものをできる限り網羅的に収集・整理した上で、NRNにおける実装経験をもとにいくつかの提案を行った。

治験以外の一般的な臨床試験に関しては、これまで電子化を採用する際の指針などは示されていない。2002年の薬事法の改正に

より、2003年7月から医師主導型の治験が可能となり、医師主導で実施した臨床研究データが医薬品承認申請データとして活用できるようになった。従来の企業主導の治験が行われにくい小児分野、新生児分野などの臨床研究が医師主導型の治験によって積極的に行われていくのが期待されるが、その際に試験の質 (倫理性、科学性、実施の正確性) を従来の企業主導の治験に準じて担保することが要求される。今後、電子カルテなどとの連携を含め、電子化手法を用いた臨床試験は推進されていくと考えられ、本稿に述べた要件を満たした上で、より使いやすく質の高い電子化臨床試験支援システムが開発され、臨床試験全体の質の向上に寄与することが望まれる。

F. 研究発表

1. 藤村正哲. 未熟児・新生児と医薬品開発の視点. 小児内科 2002; 34: 412-415.
2. 市橋 寛、藤村正哲、野渡正彦他. NRN多施設共同試験、超低出生体重児の超早期授乳に関する研究—極低出生体重児における身体発育と予後について—, 日本新生児学会雑誌 2002; 38: 513-519.
3. 青谷裕文、藤村正哲、平野慎也. インターネットを利用した多施設共同臨床支援システム; Neonatal Research Networkにおける運用経験. 日本臨床薬理学会雑誌 2002; 15: 111-115.
4. 平野慎也、青谷裕文、藤村正哲. 新生児多施設比較試験における説明と同意取得. 日本臨床薬理学会雑誌 2002; 15: 116-118.
5. 藤村正哲他. 予後に視点を置いた超低

- 出生体重児のケア. 日本未熟児新生児学会雑誌 2003; 15: 1-14.
6. 藤村正哲. 米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み. 日本小児科学会雑誌 2003; 107: 1306-1316.
7. 藤村正哲. 新生児医療における off-label use. 周産期医療 2003; 33: 23-29.
- 参考文献
- 1) 青谷裕文、藤村正哲、インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム. 厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究 平成12年度研究報告書 2001; pp. 44-53.
 - 2) 青谷裕文、藤村正哲、楠田聡、平野慎也、中西範幸. インターネットを利用した多施設共同臨床研究支援システム NRN(Neonatal Research Network)における運用経験. 日本小児臨床薬理学会雑誌 (1342-6753) 15 卷 1 号 pp. 111-115 (2002.12)
 - 3) the ICH Steering Committee; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE, Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 1 May 1996.
 - 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準(中央薬事審議会答申) 1997年3月13日
 - 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日厚生省令第28号)
 - 6) Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule. (21 CFR Part 11), March 20, 1997.
 - 7) Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials, 1999.
 - 8) 医薬品などの承認又は許可に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(案) http://www.nihs.go.jp/pmdec/ectd_files/eres-draft.pdf (2003年11月30日ダウンロード)
 - 9) 木内貴弘. ネットワークを活用した臨床研究 次世代多施設臨床研究のデータ管理. 医療情報学15回連合大会論文集(会議録) 1995; 11: 500-501.
 - 10) Kiuchi T, Ohashi Y, Konishi M, Bandai Y, Kosuge T, Kakizoe T. A World Wide Web-based user interface for a data management system for use in multi-institutional clinical trials --- development and experimental operation of an automated patient registration and random allocation system. Control Clin Trials

- 1996 ;17: 476-493.
- 11) Kelly MA, Oldham J. The Internet and randomized controlled trials. *Int J Med Inf* 1997; 47: 91-99.
 - 12) Sippel H, Eich HP, Ohmann C. Data collection in multi-center clinical trials via Internet. A generic system in Java. *Medinfo* 1998; 9: 93-97.
 - 13) Sippel H, Ohmann C. A web-based data collection system for clinical studies using Java. *Med Inform(Lond)* 1998; 23: 223-229.
 - 14) Santoro E, Nicolis E, Franzosi MG, Tognoni G. Internet for clinical trials: past, present, and future. *Control Clin Trials* 1999; 20: 194-201.
 - 15) Dorman K, Saade GR, Smith H, Moise KJ Jr. Use of the World Wide Web in research: Randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 636-639.
 - 16) Westgren M, Kublickas M. To use Internet in collaborative studies and registers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 329-330.

図1. インターネット上の仮想データセンター（電子化臨床試験支援システム）の構成

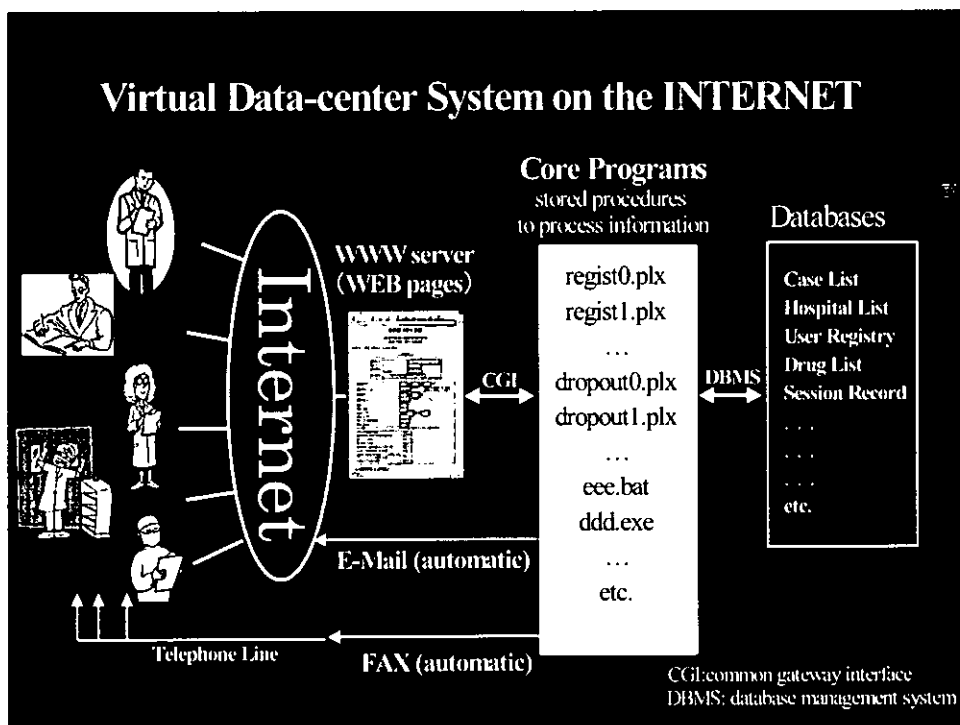


表1. インターネット利用/電子化臨床試験支援システムの機能

1. 研究者・専門家間の情報交換手段の提供（電子メールシステム、メーリングリスト、掲示板、電子会議システム、共通文書庫など）
2. 臨床研究計画の立案、プロトコルの作成支援（プロトコルデータベースあるいは1.を利用して）
4. ホームページによる参加施設（研究者）及び患者リクルート
5. ホームページによる研究者および患者に対する情報提供・公開
6. ホームページによる症例登録・振り分け
7. 安全性モニタリング（有害事象データのネット上での収集と管理者などへの情報提供・発信）
8. 試験実行の品質管理、進捗管理（CRC^{*注1}や内部モニタリング、内部監査に対する情報提供）
9. 電子症例報告書（eCRF^{*注2}）の収集とデータベース化
10. データ解析、統計解析（自動リアルタイム解析あるいは1.を利用して）
11. 論文作成の支援あるいは結果の発表・公開
12. 当局に対する申請等資料の作成と電子的提出
13. 当局などによる外部監査への情報提供

注1: CRC (Clinical Research Coordinator)

注2: eCRF (Electronic Case Report Form)

資料.1 本文内の記述の出典

項目	出典	内容
セキュリティ		
データへのアクセス管理	答申 GCP 8-1-11-1-4)	データのセキュリティシステムを保持すること。
データへのアクセス管理	ICH GCP 5.5.3-d	データアクセスへの権限管理
	21 CFR Part 11 § 11.10(d)	システムへのアクセスを権限のある人間に限定すること
	21 CFR Part 11 § 11.10(g)	システムの使用、電子署名、入出力機器の使用、データの変更、手で操作を行うことを、権限のある人間に限定すること
	Guidance for Industry III-L	データ及びコンピュータシステムへ許可なしにアクセスできないこと
権限リスト	ICH GCP 5.5.3-e	データ変更権限のある人間のリスト保持
権限リスト	答申 GCP 8-1-11-1-6)	データ変更権限のある人間のリスト保持
権限リスト	Guidance for Industry VII-B-2	許可された者の氏名と肩書き、およびアクセス権限のリストは常に臨床サイトで閲覧可能な文書に含まれていること。
	Guidance for Industry V-A-1	データ入力開始時に電子署名 (IDとパスワードの組み合わせや、生体認証)を必要とすること
データへのアクセス管理	Guidance for Industry VII-B-1	データへのアクセスは、ログオン、そのほかの安全対策のための手順、監査証跡を備えたシステムソフトウェアなどによって、制限、監視されていること。これをバイパスして変更、閲覧、問い合わせ、出力ができないこと。
	Guidance for Industry V-A-5	データ入力時に、ワークステーションがログインしたまま放置され他人が操作しないよう、自動ログオフやパスワード付きスクリーンセーバーなどを使用する。
物理的アクセス制限と標準手順書	Guidance for Industry VII-A	コンピュータシステムやデータへの物理的なアクセスのセキュリティを保持する。入退室管理など。その標準手順書が作成され周知されていること。(日本では、平成8年8月8日通商産業省告示第362号「コンピュータ不正アクセス対策基準」参照)
	21 CFR Part 11 § 11.10(h)	データ入力や操作指示の発生源の正当性を確認できる装置管理
システム共用	Guidance for Industry VII-B-3	その研究専用にはスポンサーから支給されたコンピュータシステムはそれ以外の目的に使用してはならない。
システム共用	Guidance for Industry VII-B-4	他の目的にも使用されるコンピュータを臨床試験に用いる場合は、試験用のソフトウェアとそれ以外のものを、論理的にも物理的にも隔離すること。ソフトウェアが変更された時は、論理的なセキュリティに関して、再評価すること。
ウイルス対策	Guidance for Industry VII-B-5	コンピュータウイルスへの防止、発見、影響軽減のための対策をとること。(日本では、平成9年9月24日通商産業省告示第535号「コンピュータウイルス対策基準」参照)
電子署名		
	21 CFR Part 11 § 11.100-a	電子署名は、一人の人間にユニークであること、再利用・再割り当てはしないこと
	Guidance for Industry V-A-3	パスワードやアクセスキーは他人と共有しない。(他人に作業させるために自分でログインするなど)
	21 CFR Part 11 § 11.200-a	本来の使用者によってのみ使用されること。

	21 CFR Part 11 § 11.100-b	電子署名を発行する前に、本人の確認をすること
	21 CFR Part 11 § 11.50-a	電子署名は、氏名、署名が行われた日時、意味 (REVIEW、同意、責任、作成など)を含むこと
	21 CFR Part 11 § 11.70	電子署名は、通常の方法で当該文書から削除、コピー、移転ができないこと
	21 CFR Part 11 § 11.50-b	電子署名は、ディスプレイ表示やプリントアウトなどが読める形態のすべての電子記録に含まれること
	21 CFR Part 11 § 11.200-a	生体認証に基づかない電子署名は、少なくとも2つの要素 (ID とパスワードなど) で構成されること
	21 CFR Part 11 § 11.200-b	生体認証に基づく電子署名は、その本来の所有者以外が使用できないように設計されていること
	Guidance for Industry V-A-4	パスワードやアクセスキーなどは定められた間隔で変更しなければならない。
	21 CFR Part 11 § 11.200-a	一連のアクセス中に複数の署名をする場合、はじめには電子署名のすべての要素を必要とすること、2回目以降は少なくとも一つ使用すること
	21 CFR Part 11 § 11.100-c	その電子署名システムを従来の手書き署名と同様に扱うことを予め当局に証明 (certify) すること
	Guidance for Industry X II	21 CFR Part 11 § 11.100-c に定められたとおり、電子署名の使用以前にその電子署名システムを従来の手書き署名と同様に扱うことを予め当局に証明 (certify) すること 文例: "Pursuant to Section 11.100 of Title 21 of the Code of Federal Regulations, this is to certify that [name of organization] intends that all electronic signatures executed by our employees, agents, or representatives, located anywhere in the world, are the legally binding equivalent of traditional handwritten signatures."
	21 CFR Part 11 § 11.10(j)	電子署名のもとに開始する行為において個々人が説明義務と責任を負うよう求める文書化されたポリシー
識別コードとパスワード		
	21 CFR Part 11 § 11.300-a	ID とパスワードの組み合わせがユニークであることを保証すること
	21 CFR Part 11 § 11.300-b	定期的にチェック、回収、改訂されることを保証すること (パスワードの有効期限などを含む)
	21 CFR Part 11 § 11.300-c	ID やパスワードを保持するトークンやカードの紛失、盗難などの際に失効させたり、厳格な管理の元に再発行する手順の確立
	21 CFR Part 11 § 11.300-d	ID とパスワードの不正使用防止、検出、報告する安全対策処理基準の使用
	21 CFR Part 11 § 11.300-e	ID やパスワードを保持するトークンやカードの初期検査ならびに定期検査で機能や不正な変更をチェックすること
原資料の保存		
	Guidance for Industry III-C.III-F	原資料 (source documents) は治験の内容を再現及び評価できるよう保管する。治験担当医師は治験依頼者や CRO との質疑応答を含むすべての原資料の原本あるいは保証付き複写を保持しなければならない。
	Guidance for Industry II	確定 (commit) とは、電子記録の作成や修正を保存する、あるいは削除する行為を意味する。たとえば、情報を不揮発性記録媒体に保存させるためにキーボードの

		キーを押すこと。
	Guidance for Industry III-D	オリジナルの記録がコンピュータシステムに直接入力された場合はその電子記録が原資料 (source document) となる。 参考: 原資料とは、病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価用チェックリスト、投与記録、自動計器の記録データ、正確で完全な複写であることが検証によって保証されている複写物、マイクロフィルム、写真のネガ、磁気媒体、エックス線写真、その他の記録などで、臨床試験の内容を再現および評価できるよう保管を義務づけられている。 また、certified copy とはオリジナルと全く同じ属性と情報を持った正確な複写であることが、日付入りの署名により保証されたオリジナル情報の複写と定義される(同II)。
監査証跡 (audit trails)		
	21 CFR Part 11 § 11.10(e)	上記に加え、オペレータの操作日時、行為(作成、変更、削除)が記録され、データ保存期間は保存されること
	Guidance for Industry III-H	誰が、いつ、何故そのような変更を行ったか記録されること(監査証跡)。
	Guidance for Industry V-B-1-a	操作者のログイン、電子記録の作成、修正、削除の日時を記録するために、コンピュータによって生成される監査証跡を記録しなければならない。記録は不揮発性記録媒体に保存されるときに(commit=確定)作成される。
	Guidance for Industry III-G	保存されるよう求められた記録に対する修正は元の記録を不明瞭にしてはならない。修正前の情報を読み出せること。
	Guidance for Industry V-B-5	監査証跡は、増分を加える形で定時的に記録され、新しい監査証跡が古いものを上書きしないように。
	ICH GCP 5.5.3-c	データ変更(change)は記録され、元のデータは消去されないこと(audit trail, data trail, edit trail)
	答申 GCP 8-1-11-1-3)	データ変更(change)は記録され、元のデータは消去されないこと(audit trail, data trail, edit trail)
	Guidance for Industry V-B-2	電子記録の作成、修正、あるいは削除に関わる担当者が監査証跡を修正可能であってはならない。
	Guidance for Industry V-B-1-b	監査証跡は当該電子記録の保存期間中は保存される。
	Guidance for Industry V-B-3	試験担当医師は、監査証跡のオリジナルあるいはcertified copy(保証された複写)を保管しなければならない。
	Guidance for Industry V-B-1-b	監査証跡は当局のレビューやコピーできる状態であること
	Guidance for Industry V-B-4	FDA の担当者が、実施医療機関でも、そのほかの記録が保存されている場所でも監査証跡を読むことができること
日付/タイムスタンプ		
	Guidance for Industry V-C-1	システムの日付と時刻が正確性を保証する管理を行うこと
	Guidance for Industry V-C-2	許可された担当者だけがシステムの日付と時刻を変更でき、時刻の狂いを発見した場合はその担当者に連絡

		しなければならない。変更の記録も文書化すること。
	Guidance for Industry V-C-2	システムの日付と時刻の変更の記録も文書化すること。
	Guidance for Industry V-C-3	日付と時刻は、作業が文書化される地域のものを使用する。
	Guidance for Industry V-C-3	年月日時分を含まなければならない。
	Guidance for Industry V-C-3	当局は、第三者により提供される日付と時刻にシステムを同期させることを推奨する。
	Guidance for Industry V-C-4	多施設共同研究で標準時間の異なる地域で使用される場合、地域毎のタイムスタンプの計算は、標準時間の異なる地域にあるリモートサーバーから行っても良い。
オープンシステムでの文書の暗号化、デジタル署名の使用		
	21 CFR Part 11 § 11.30	作成時点から受け取り時点まで真正性、完全性、(必要に応じて)秘密性を保証するため文書の暗号化、デジタル署名などを用いること
データ入力システムのイメージ		
	Guidance for Industry V	電子署名を使って入力システムを開始する(ログイン)。作業中を通じて画面上には使用者が表示される。画面上の表示が自分でない場合はログインし直す。パスワードやアクセスキーは他人と共有しない。(他人に作業させるために自分でログインするなど)パスワードやアクセスキーなどは定められた間隔で変更しなければならない。ワークステーションを離れるときにはログオフする。放置した場合は自動的にログオフするシステムにする。あるいは短期間離れるときは、パスワードが必要なスクリーンセーバが稼働するとか。
データ入力システムの機能		
	Guidance for Industry VI-A-1	用語の一貫した使用を強制したり、許容範囲外のデータなどに警告を発するプロンプトやフラッグその他の補助機能の使用。フィールドを飛び越えたときに間のデータが自動的に入力されるようにはしない。
	Guidance for Industry VI-A-2	電子患者日誌や電子症例報告書にはアドホックに注釈などの情報を付け加えられるようにする。これにも、日時、記入者が記録されること。
	Guidance for Industry VI-B	変更、削除されたデータがすぐわかるようにデータタグ(異なる色やフォント、フラッグなど)を使用する
	21 CFR Part 11 § 11.10(f)	操作手順が適切であることを強制する操作システム
被験者の個別データ		
	Guidance for Industry III-J	被験者に関するあらゆる情報が、その被験者に帰属することがわかるような形式で検索できること。
盲検性の保持(データ入力及び操作時)		
	ICH GCP 5.5.3-g	盲検性を維持すること
	答申 GCP 8-1-11-1-7)	盲検性を維持すること
可読性		
	21 CFR Part 11 § 11.10(b)	人が読める形式と電子的形式の両方で出力できること
システムの変更時の注意点		

	Guidance for Industry V-C-1	新システムにバージョンアップする際にも、旧システムのデータが検索、閲覧できること。旧システムを維持することによっても、新システムにデータを移行することによってもよい。
	Guidance for Industry V-C-2	新システムに移行する際には、データおよび付帯情報（監査証跡、データ導出の計算方法など）を正確にかつ完全に移し替えることが重要である。報告書作成の際に使われた検索ソフトウェア、スクリプト、問い合わせ式も文書化され保存されなければならない。
	Guidance for Industry V-D	データの取得方法や管理方法を含め、試験全体が再現できるように、アプリケーションソフト、オペレーティングシステム、ソフトウェア開発ツールなどの各バージョンも使用できるように維持することが望まれる。申請者が保存しても良いし、業者に依頼しても良い。
	Guidance for Industry VII-C-1	ソフトウェアのアップグレード、部品の交換、新しい機器の導入などのコンピュータシステムの変更を行う場合にも、データや手順の一貫性が保たれるように手順書を作成しておくこと。
	Guidance for Industry VII-C-2	どんな変更も、その影響を評価して、再バリデーションの必要性を考慮すること。操作制限や設計仕様を超えるような変更は再バリデーションが必要。
	Guidance for Industry VII-C-3	すべての変更は文書に残すこと。
システム付属文書の管理		
	21 CFR Part 11 § 11.10(k)-1	システム付属文書の配布、アクセス、及び使用の十分な管理
	21 CFR Part 11 § 11.10(k)-2	システム付属文書の作成と改変の履歴 (audit trail) の保持
データバックアップの確保		
	ICH GCP 5.5.3-f	十分なバックアップを行うこと
	答申 GCP 8-1-11-1-5)	データのバックアップを適切に行うこと。
	21 CFR Part 11 § 11.10(c)	記録保存期間を通じて正確で容易にデータを復元できること
	Guidance for Industry IX-C-3	バックアップ及び修復のログは、システムの故障によって起こるデータの損失の種類と範囲を評価できるように保存されなければならない。
	Guidance for Industry IX-C-2	データのバックアップは、SOPで指定された安全な場所（通常、外部の施設や元の記録から離れた別の建物の中）に保管されなければならない。
	Guidance for Industry IX-C-1	データの壊滅的な損失をさけるため、データの品質と完全性を保証する方法で定期的にバックアップを行うこと。その際にもとること。
	Guidance for Industry IX-C-1	データのバックアップおよび修復の手順は、SOP に明瞭に書かれること。
障害時対策		
	Guidance for Industry IX-B	コンピュータシステムの故障時の代替手段についての手順を文書化しておくこと。
システムバリデーション		
	Guidance for Industry VII-B-2	バリデーション保証文書として重要なものは以下の通り、 a.使用目的、使用方法が記述された設計仕様書 b.構造的及び機能的な分析を含む、設計仕様書に基づ

		<p>くテスト計画書 c. そのテスト結果と、その評価</p>
	Guidance for Industry VII-B-1	<p>既製品のシステムを購入して使用する場合は、そのソフトウェアの制作企業がバリデーションのほとんどを行っていること。スポンサーあるいは CRO は、その設計レベルのベンダーによるバリデーション文書を保持するとともに、自らシステムを検証して、制限、問題点、欠陥修正を調査しておくこと。(使用するデータベースや表計算ソフトが以下の条件を満たす場合は、自ら行うシステム検証は必要であるが、設計レベルのバリデーション文書を持つ必要は無い。条件とは、(1)既製品(2)一般的な用途に幅広く使用できるよう設計されたもの(3)改変を行っていない(4)データの直接入力に使用しない。)</p>
	Guidance for Industry VII-B	<p>ソフトウェアのバリデーションを行った保証文書は FDA 査察の対象となる。バリデーションの責任はスポンサーにある。</p>
	Guidance for Industry VII-A	<p>コンピュータシステムおよびハードウェア、ソフトウェアと、物理的環境の関係を網羅的に記述した付属文書は各サイトですぐに利用できること。</p>
	Guidance for Industry VII	<p>スポンサーは、コンピュータシステムが完全性、正確性、信頼性、一貫した意図された性能を満たしていることを保証し文書化しなければならない。</p>
	Guidance for Industry III-K(1)	<p>プロトコル(試験実施計画書)の要求をすべて満たしていること(例えば、盲検下でのデータができることなど)</p>
	Guidance for Industry III-K(2)	<p>creation, modification, maintenance, archiving, retrieval, transmission(作成、変更、保守、保管、検索、伝送)の際にエラーの発生を防止すること</p>
	Guidance for Industry III-E	<p>コンピュータシステムの設計は紙の方式のものと同程度の信頼性を確保すること。</p>
	ICH GCP 5.5.3-a	<p>処理システムの完全性、正確性、信頼性、意図された性能の確認(システムバリデーション)</p>
	答申 GCP 8-1-11-1-1)	<p>処理システムの完全性、正確性、信頼性、意図された性能の確認(システムバリデーション)</p>
	21 CFR Part 11 § 11.10(a)	<p>処理システムの正確性、信頼性、意図された性能の確認、不完全あるいは変更された記録を検出できることのシステムバリデーション</p>
	Guidance for Industry II	<p>定義:ソフトウェア仕様がユーザーのニーズ、意図された用途に適合しており、それぞれの要求が一貫して満たされていることを検査により確認し、客観的な証拠を整えること。</p>
	Guidance for Industry IX-A	<p>データの作成、収集、維持及び送信に使われたソフトウェアのバージョンは、バリデーション保証文書で記述されたバージョンであることを保証するための措置を講じること。</p>
査察		
	Guidance for Industry X I-B	<p>FDAの職員が電子文書及び監査証跡を査察する必要が生じたときには、スポンサーは査察が行われている施設にハードウェア及びソフトウェアを提供できなければならない。</p>

	Guidance for Industry X I-A	当局への申請を意図した作業の総ての記録は査察の対象である。そのため、システムは正確で完全なコピーを、人が読める形と電子的な形の両方で出力できなければならない。
	21 CFR Part 11 § 11.1	コンピュータシステム(ハードウェア及びソフトウェア)及び付随文書は当局の FDA の対象となる
	Guidance for Industry III-1	FDA は申請の元となったすべての記録を査察することができる。
教育訓練		
	21 CFR Part 11 § 11.10(i)	電子記録/電子署名システムの開発、保守、使用する人間が十分な教育、訓練、経験を有すること
	Guidance for Industry X-A-1	データを入力、あるいは処理するものはその職務を果たすために必要な教育、訓練、経験を有しなければならない。
	Guidance for Industry X-A-2	試験をモニタリングするものは、適切にモニタを行うための教育、訓練、経験を持たなければならない。
	Guidance for Industry X-B-1	訓練は、各人が行うことになる業務それぞれについて行うこと。
	Guidance for Industry X-B-2	訓練は、コンピュータシステムあるいは試験中のシステム変更に習熟するために、資格を持つ人間 (qualified individual) によって継続的に行われなければならない。
	Guidance for Industry X-C	従業員の教育、訓練、経験について文書化すること。
プロトコルへの記載		
	Guidance for Industry III-A	試験実施計画書に、どの段階でコンピュータシステムがデータの作成、変更、保守、保管、検索、伝送に使われる特定されていること。
試験記録へのシステムの記述		
	Guidance for Industry III-B	使用するソフトウェア、わかる場合 (if known) はハードウェアが特定できる文書を作成し、試験記録の一部として保存すること。
標準業務手順書(SOP)		
	ICH GCP 5.5.3-b	SOPs が必要
	答申 GCP 8-1-11-1-2)	SOPs が必要
	Guidance for Industry IV.	SOPs には、以下のことが設定されていること。システムの設置/インストール、データの収集及び処理、システムの保守、データのバックアップと障害発生時対策、セキュリティ、変更管理

資料. 2 21 CFR Part 11 対訳

PART 11—ELECTRONIC RECORDS; ELECTRONIC SIGNATURES

PART 11 – 電子記録、電子署名

Subpart A—General Provisions

Sec.

11.1 Scope.

11.2 Implementation.

11.3 Definitions.

サブパートA—— 一般的規定

11.1 適用範囲.

11.2 運用の実際

11.3 用語の定義

Subpart B—Electronic Records

11.10 Controls for closed systems.

11.30 Controls for open systems.

11.50 Signature manifestations.

11.70 Signature/record linking.

サブパートB——電子記録

11.10 クローズドシステムの管理.

11.30 オープンシステムの管理.

11.50 署名の表現するもの.

11.70 署名／記録の結合性.

Subpart C—Electronic Signatures

11.100 General requirements.

11.200 Electronic signature components and controls.

11.300 Controls for identification codes/passwords.

サブパートC——電子署名

11.100 一般的要件.

11.200 電子署名の構成要素と管理.

11.300 識別コード／パスワードの管理.

Authority: Secs. 201–903 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (21 U.S.C. 321–393);
sec. 351 of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262).

Subpart A—General Provisions

サブパートA—— 一般的規定

§ 11.1 Scope.

§ 11.1 適用範囲.

(a) The regulations in this part set forth the criteria under which the agency considers electronic records, electronic signatures, and handwritten signatures executed to electronic records to be trustworthy, reliable, and generally equivalent to paper records and handwritten signatures executed on paper.

(a)ここに掲げられた規定(以下、この規定)は、電子記録、電子署名及び電子記録に付与された手書き署名が、信頼するに足り、かつ紙の書類に記された手書きの署名と基本的に同等であると、当局が認めるための基準を示す。

- (b) This part applies to records in electronic form that are created, modified, maintained, archived, retrieved, or transmitted, under any records requirements set forth in agency regulations. This part also applies to electronic records submitted to the agency under requirements of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act and the Public Health Service Act, even if such records are not specifically identified in agency regulations. However, this part does not apply to paper records that are, or have been, transmitted by electronic means.
- (b) この規定は、当局の規定に示された要請によって、作成され、変更され、維持され、保存され、検索されあるいは伝送されるすべての電子的な記録に適用される。また、特に規定中に明示されていなくても、連邦食品・医薬品・化粧品法(the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) 及び公衆保健サービス法(the Public Health Service Act)によって当局への提出が求められる電子記録にも適用される。しかしながら、電子的手段によって伝送される又は伝送された紙の書類には適用されない。
- (c) Where electronic signatures and their associated electronic records meet the requirements of this part, the agency will consider the electronic signatures to be equivalent to full handwritten signatures, initials, and other general signings as required by agency regulations, unless specifically excepted by regulation(s) effective on or after **13465 Federal Register / Vol. 62, No. 54 / Thursday, March 20, 1997 / Rules and Regulations August 20, 1997**.
- (c) 電子署名とそれが付与された電子記録がこの規定に示される要件を満たしている場合は、当局はその電子署名を、当局の規定が要求する手書き署名、イニシアルその他の一般的な署名と同等のものとする。ただし、**13465 Federal Register / Vol. 62, No. 54 / Thursday, March 20, 1997 / Rules and Regulations August 20, 1997**およびそれ以降に発効する規定の中で特に除外される場合はその限りではない。
- (d) Electronic records that meet the requirements of this part may be used in lieu of paper records, in accordance with § 11.2, unless paper records are specifically required.
- (d) この規定の要件を満たす電子記録は紙の文書の代替えとして使用できる。ただし、§ 11.2と同様に、特に紙の文書が要求されている場合はその限りではない。
- (e) Computer systems (including hardware and software), controls, and attendant documentation maintained under this part shall be readily available for, and subject to, FDA inspection.
- (e) この規定に従って維持される、コンピュータシステム(ハードウェアとソフトウェアを含む)、制御装置及び付随文書はFDAの査察の対象であり、そのために容易に利用できることとする。

§ 11.2 Implementation.

§ 11.2 運用の実際

- (a) For records required to be maintained but not submitted to the agency, persons may use electronic records in lieu of paper records or electronic signatures in lieu of traditional signatures, in whole or in part, provided that the requirements of this part are met.
- (a) 保持を求められているが、当局に提出することは求められていない文書においては、この規定に準ずる限り、紙の文書のかわりに電子記録を、あるいは従来の署名のかわりに電子署名を部分的にあるいは全面的に使用してもよい。
- (b) For records submitted to the agency, persons may use electronic records in lieu of paper records or electronic signatures in lieu of traditional signatures, in whole or in part, provided that:
- (b) 当局に提出する文書においては、以下の条件において、紙の文書のかわりに電子記録を、

従来の署名のかわりに電子署名を使用してもよい。

- (1) The requirements of this part are met; and
(1) この規定の要件を満たしていること。かつ、
- (2) The document or parts of a document to be submitted have been identified in public docket No. 92S- 0251 as being the type of submission the agency accepts in electronic form. This docket will identify specifically what types of documents or parts of documents are acceptable for submission in electronic form without paper records and the agency receiving unit(s) (e.g., specific center, office, division, branch) to which such submissions may be made. Documents to agency receiving unit(s) not specified in the public docket will not be considered as official if they are submitted in electronic form; paper forms of such documents will be considered as official and must accompany any electronic records. Persons are expected to consult with the intended agency receiving unit for details on how (e.g., method of transmission, media, file formats, and technical protocols) and whether to proceed with the electronic submission.
(2) 提出しようとする文書あるいはその構成要素が、public docket No. 92S- 0251において提出の方法として当局が電子的様式を認めているものの中に含まれること。このdocketでは、紙の文書なしに電子的な様式で提出することを認められている提出文書、あるいはその構成要素の種類、及びそのような提出様式が認められている部局(例えば、特定のセンター、事務局、部門、支部)を特定している。この public docket に含まれていない部局に提出される文書は、電子的な様式で提出された場合公式のものとはみなされない、すなわち、当該文書は紙の形式が公式なもののみならず、どんな電子的文書にも紙の文書を添付しなければならない。提出しようとする部局に電子的提出の方法の詳細(例えば、伝送の方法、記録媒体、ファイル形式、及び技術的プロトコル)及び電子的提出を行うかどうかについて問い合わせることが求められる。

§ 11.3 Definitions.

§ 11.3 用語の定義

- (a) The definitions and interpretations of terms contained in section 201 of the act apply to those terms when used in this part.
(a)この法令のsection201に含まれる用語の定義及び解釈はこの規定中で使用される用語に適用される。
- (b) The following definitions of terms also apply to this part:
(b)以下の用語の定義もこの規定に適用される：
 - (1) *Act* means the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (secs. 201-903 (21 U.S.C. 321-393)).
(1)法令とは連邦食品・医薬品・化粧品法(secs. 201-903 (21 U.S.C. 321-393))を意味する。
 - (2) *Agency* means the Food and Drug Administration.
(2)当局とは食品医薬品局(FDA)を意味する。
 - (3) *Biometrics* means a method of verifying an individual's identity based on measurement of the individual's physical feature(s) or repeatable action(s) where those features and/or actions are both unique to that individual and measurable.
(3)生体認証(バイオメトリクス)とは、特定の個人の身体的特徴や再現可能な動作に基づいて個人識別を行う方法である。ここで、特徴や動作はいずれもその個人に特有のもので、測定可能なものとする。
 - (4) *Closed system* means an environment in which system access is controlled by

- persons who are responsible for the content of electronic records that are on the system.
- (4) クローズドシステムとは、システムへのアクセスがそのシステム上の電子記録の内容に責任を持つ人間によって管理されている環境を意味する。
- (5) *Digital signature* means an electronic signature based upon cryptographic methods of originator authentication, computed by using a set of rules and a set of parameters such that the identity of the signer and the integrity of the data can be verified.
- (5) デジタル署名とは、作成者を証明するための暗号化法に基づいて、一連の規則とパラメータを使用して算出された電子署名であり、署名者の身元とデータの完全性を保証するものである。
- (6) *Electronic record* means any combination of text, graphics, data, audio, pictorial, or other information representation in digital form that is created, modified, maintained, archived, retrieved, or distributed by a computer system.
- (6) 電子記録とは、デジタル形式の文書、図、データ、音声、画像、そのほかの情報表現の任意の組合せであって、コンピュータシステムによって作成され、変更され、維持され、保存され、検索され、あるいは配布されるものである。
- (7) *Electronic signature* means a computer data compilation of any symbol or series of symbols executed, adopted, or authorized by an individual to be the legally binding equivalent of the individual's handwritten signature.
- (7) 電子署名とは、なんらかの記号や一連の記号のコンピュータデータの組合せであり、法的に拘束力を持ってその個人の手書きの署名と同等のものとして、本人によって作成され、採用され、あるいは認証されたものである。
- (8) *Handwritten signature* means the scripted name or legal mark of an individual handwritten by that individual and executed or adopted with the present intention to authenticate a writing in a permanent form. The act of signing with a writing or marking instrument such as a pen or stylus is preserved. The scripted name or legal mark, while conventionally applied to paper, may also be applied to other devices that capture the name or mark.
- (8) 手書き署名とは、本人によって文書上に書かれた個人の名前あるいは公的なマークであって、その文書の信頼性を永久的に証明する明確な意図を持って作成、あるいは採用されたものである。ペンや鉄筆のような、書いたりマークをつけたりする道具を使って行われるこの署名という行為は保存される。手書きの名前あるいは公的なマークは通常紙の上に残されるものであるが、その名前やマークが保存されるものであればそれ以外の装置に適用される場合もある。
- (9) *Open system* means an environment in which system access is not controlled by persons who are responsible for the content of electronic records that are on the system.
- (9) オープンシステムとは、システムへのアクセスがそのシステム上の電子記録の内容に責任を持つ人間によって管理されていない環境を意味する。

Subpart B—Electronic Records

サブパート B——電子記録

§ 11.10 Controls for closed systems.

§ 11.10 クローズドシステムの管理.

Persons who use closed systems to create, modify, maintain, or transmit electronic records shall employ procedures and controls designed to ensure the authenticity, integrity, and,