



# ER/ES 指針の解説

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

平成 18 年 3 月 30 日

第 1 版

日本 CRO 協会

IT/EDC 化ワーキング

日本 CRO 協会 IT/EDC 化ワーキング・グループ  
ER/ES チーム

富永 一宏	ユックムス株式会社	(ER/ES チーム リーダ)
樋口 澄則	株式会社アクロネット	
上野 純恵	株式会社アスクレップ	
川嶋 真司	シミック株式会社	
山崎 政行	株式会社新日本科学	
田崎 裕子	テムリック株式会社	
渡邊 悠	テムリック株式会社	
高田 寿人	東京 CRO 株式会社	
伊藤 嘉隆	株式会社東京臨床 CRO	
林 勝	株式会社日本アルトマーク	
西村 義信	株式会社日本アルトマーク	
上野 哲夫	株式会社ベルシステム 24	
町田 伸生	株式会社メディサイエンスプランニング	

日本 CRO 協会 IT/EDC 化ワーキング(20 社 30 名)

リーダ 渡辺 敏彦 株式会社ベルシステム 24

オブザーバ 渡辺 泰道 株式会社アスクレップ

は、平成 17 年度に ER/ES チームと標準化チームの 2 チーム構成でワーキングを行った。  
本報告書は ER/ES チームのものである。

## 目次

1. はじめに.....	4
2. ER/ES 指針の適用範囲と目的.....	5
2.1. 適用範囲と目的.....	5
2.2. 電磁的記録.....	5
3. GCP 基準と ER/ES 指針の関係.....	6
4. 真正性、見読性、保存性.....	8
5. タイム・スタンプ.....	9
6. 電子署名.....	10
6.1. ER/ES 指針の電子署名について.....	10
6.2. PKI(Public Key Infrastructure: 公開鍵暗号基盤).....	10
7. オープン・システムとクローズド・システム.....	13
8. コンピュータ・システム・バリデーション.....	14
9. 監査証跡.....	15
10. 業務区分と ER/ES 対応.....	16
11. Part11 との関係.....	17
12. ER/ES 指針への対応表.....	18
13. 参考資料.....	22
13.1. 医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用の ための指針.....	22
13.2. 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について.....	26
13.3. 診療録等の電子媒体による保存について.....	27
13.4. 法令に保存義務が規定されている診療録及び診療諸記録の電子媒体による保存 に関するガイドライン等について.....	29
13.5. 電子署名及び認証業務に関する法律.....	32

## 用語

- ◆ EDC とは Electronic Data Capture(臨床試験のデータ収集/管理を電子的に実施すること)の略である。
- ◆ 以下、平成 17 年 4 月 1 日に発行された「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」(薬食発第 0401022 号)を ER/ES 指針と呼ぶ。ER/ES とは Electronic Record/Electronic Signature(電子データ/電子署名)の略である。
- ◆ プライバシーマークとは、個人情報の取り扱いが適切であると認める民間の個人情報取扱事業者に対して与えられる認定制度である。
- ◆ ISO9001 とは、品質管理及び品質保証のための国際標準モデルとして ISO(国際標準化機構)によって制定された認定制度である。
- ◆ ISMS(Information Security Management System: 情報セキュリティマネジメントシステム)とは、国際的に整合性のとれた情報セキュリティマネジメントに対する第三者適合性評価制度である。

## 1. はじめに

日本 CRO 協会では IT を活用することによって、臨床試験を効率よく、正確に、安価に行うために、平成 16 年度に IT/EDC 化勉強会(15 社 29 名)を構成し、臨床試験の IT/EDC 化に関する現状や動向の調査を行った。

この成果をもとに、平成 17 年度に IT/EDC 化ワーキング(20 社 30 名)を組織して、臨床試験の IT/EDC 化に重要な

- ・ ER/ES 指針
- ・ EDC の標準化

について、2 チームに分かれて検討・協議を進めてきた。

本報告書は ER/ES 指針チームのものである。平成 17 年 4 月に発行された「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」(ER/ES 指針)が抽象的であるために、人によって異なった解釈をするなど、混乱を招いている。このため、本報告書は、日本 CRO 協会の IT/EDC 化ワーキングの解釈としてまとめたものである。

また、ER/ES 指針への対応方法には各種あり、指針でも限定しておらず、臨床試験の内容や各社のポリシーなどに従い対応方法を決めることになる。このため、対応状況を確認するための一助として「ER/ES 指針への対応確認一覧表」を作成した。

本ワーキングは主に各種講演会の聴講、各種解説資料、関係法令の調査、ER/ES パブリックコメントなどをもとにして、チームメンバーの協議によって行われた。このテーマは性格上、製薬会社やシステムベンダー、コンサル会社などの団体との協議・調整が重要であると考えている。今後、これらの団体からも報告書等の提示がなされると思われるので、次のステップとして広く各団体と協議・調整を進めていきたい。

## 2. ER/ES 指針の適用範囲と目的

### 2.1. 適用範囲と目的

ER/ES 指針の適用範囲と目的は、次のようになる。

- ・ 薬事法が適用される医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器に関わる規制において、提出または保管が義務付けられている記録や署名について、従来の紙の記録の代わりに電磁的記録を使用する場合、もしくは従来の手書き署名(記名・捺印を含む)の代わりに電子署名を使用する場合に適用される。

つまり、ER/ES 指針とはこれまで紙を基準に実施されていたものを、電子データに置き換えるために必要な最低限の要件をまとめたものである。

EDC について言えば、医療機関にて直接コンピュータで入力・保存されたデータが電子 CRF となり、ER/ES 指針によって、これを原資料として取り扱うことが許可されたことになる。つまり紙 CRF を廃止して、大きな省力化効果を上げることが可能となった。

### 2.2. 電磁的記録

ER/ES 指針では電子データのことを電磁的記録と記述されており、電磁的に記録されたデジタル・データを指す。以下、本報告書では電子データと呼ぶことにする。

(補足事項)

- ・ ER/ES 指針では、記録媒体を特定していない。
- ・ 電子カルテのような医療行為として作成される資料は ER/ES 指針の対象外である。
- ・ コンピュータのメモリー上のデータのような保管しない電子データは各社の判断で対象に含めなくてもよい。
- ・ アナログ方式で録画されたビデオ・テープは対象外となる。

### 3. GCP 基準と ER/ES 指針の関係

従来から、治験にコンピュータ・システム(GCP 運用通知では電子データ処理システムと呼ばれている)を用いる場合は GCP の施行方法を通知した『「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について』(平成 17 年 10 月 25 日 薬食審査発第 1025009 号)(以下、GCP 運用通知と呼ぶ)にもとづく必要がある。

そして今回、ER/ES 指針によって、紙に代わり、電子データを原本として利用できるようになった。なお、ER/ES 指針は電子データの使用を強要するものではなく、使用を許可したものである。従来どおりの紙による運用を妨げるものではない。しかし、電子データを原本にしない場合でも、途中で電子データを利用して紙に印字しているような場合は、電子データ部分に対して ER/ES 指針に従うことが望まれている。ただし、電子データを紙に印字した後の電子データの取り扱い方により適用範囲外としてもよい(タイプライターの的な利用の仕方、つまり印字された紙を原本として扱う)。

GCP 運用通知では、コンピュータ・システムに対して次のことが要求されている。

- ・ バリデーション  
(電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること)
- ・ システムを使用するための手順書の整備
- ・ 監査証跡、データ入力証跡、修正証跡(入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せるようにデザインされていることを保証する)
- ・ セキュリティ
- ・ バックアップ
- ・ データ修正が可能な者の名簿の作成・管理
- ・ 盲検化が行われている場合には、盲検性が保持

これは信頼性のあるコンピュータ・システムによる適格な運用を義務付けたものである。これらが適性に行われていることを公表するために、ISO9001、プライバシーマーク、ISMS などの認定制度を利用してきた。

一方、ER/ES 指針では、次のことが要求されている。

- ・ コンピュータ・システム・バリデーションによるコンピュータ・システムの信頼性の確保。真正性(セキュリティ、監査証跡、バックアップ)、見読性、保存性は、信頼性を確保するための最低限の要求事項である。
- ・ 監査証跡への正確なタイム・スタンプ(コンピュータが自動的に刻印する日時)。
- ・ 電子署名への要求事項。
- ・ コンピュータ・システムをアクセスの管理状態によって区分。

バリデーションや、真正性に関する事項は、GCP 運用通知にも記述されており、結局、ER/ES 指針では新たに

- ・ 電子データの見読性、保存性
- ・ 正確なタイム・スタンプ
- ・ 電子署名
- ・ コンピュータ・システムのクローズド・システム、オープン・システムの区分

が追加されたことになる。今のところ ER/ES 指針に準拠していることを認定したり、公表するために利用できる制度はない。ER/ES パブリックコメントでは、信頼性を確保するための具体的な手段や基準等について、妥当性や正当性を各社で判断の上対応すべきとされている。

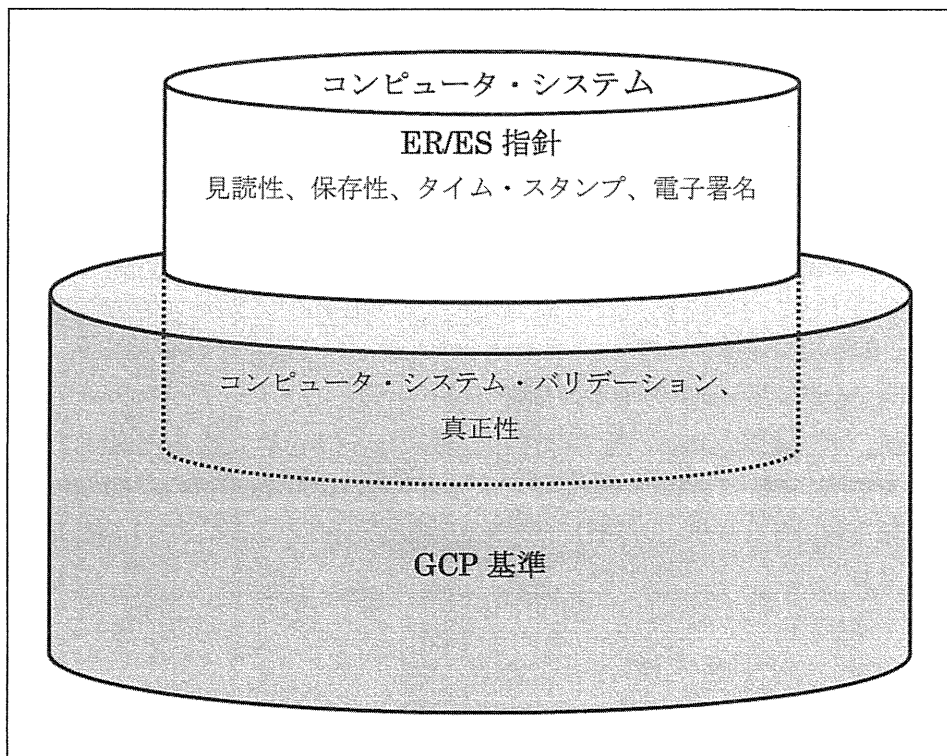


図 1 ER/ES 指針の位置付け



#### 4. 真正性、見読性、保存性

真正性、見読性、保存性の3原則は診療録を電子保存する場合に義務づけられている「診療録等の電子媒体による保存について」（平成11年4月22日）でも要求されている。

これらを簡単に述べると

##### ◆ 真正性

- ・ セキュリティを保持する。
- ・ 電子データの作成者と責任者を明確にする。
- ・ 電子データを変更する場合は、監査証跡(いつ、誰が、何を、理由(必要に応じて)、変更前の記録、変更後の記録)を残す。
- ・ バックアップを適切に実施する。

##### ◆ 見読性

- ・ 電子データの内容を必要に応じて、容易に見読可能な状態にできる(すなわちディスプレイや紙に表示できる)。

(補足事項)

- ・ ダンプリストのようなコード化されたデータでもデータ定義表を用いて、データの内容が解読できれば、最低限の見読性があると判断できる。
- ・ コンピュータ・システムの常時稼働を要求するものではない。

##### ◆ 保存性

- ・ 薬事法及び関連法規、関連通知に定める保存期間内、真正性・見読性が確保された状態で保存する。

(補足事項)

- ・ CD-Rなどの電子媒体には寿命があることに注意する。

また、これらについて規則や手順が文書化され、適切に実施されていなければならない。

## 5. タイム・スタンプ

ER/ES 指針では、監査証跡への正確なタイム・スタンプが要求されており、このタイム・スタンプはコンピュータが自動的に刻印する必要があるとなっている。つまり、日時の不正確設定や誤設定の防止対策が要求されている。

タイム・スタンプにはさまざまな方法があり、その正確性などは各社で評価し選択することになる。

(例)

- ・ 各コンピュータの時刻を利用してタイム・スタンプを付加する。ただしコンピュータの時刻は、管理者以外に変更できず、またコンピュータの時刻は正確な外部時計(時刻サーバー、電波時計、時刻認証局など)と定期的に自動同期させる。比較的容易。
- ・ 正確な外部時計(時刻サーバー、電波時計、時刻認証局など)と自動同期をとったサーバの時刻を直接タイム・スタンプとして付加する。専用のソフトウェアを利用する必要がある。
- ・ 時刻認証局のサービスを用いてタイム・スタンプを付加する。高価である。

## 6. 電子署名

### 6.1. ER/ES 指針の電子署名について

薬事法、GCP で署名・捺印が要求されているものを電子化しようとする、電子的な署名・捺印が必要になる。ER/ES 指針には電子的な署名に対する要求事項が記載されている。

ER/ES 指針では、電子署名とデジタル署名という二つの用語によって区別されている。

- ・ 電子署名

電子データに対して、紙に対する署名・捺印と同等のものとして行われる署名。署名行為全般を意味し、特定の技術に限定していない。

- ・ デジタル署名

暗号化技術に基づく電子署名。ER/ES 指針ではデジタル署名は電子署名の形態の一つと考えられている。デジタル署名の例としては PKI(Public Key Infrastructure: 公開鍵暗号基盤)が有名である。ER/ES 指針のデジタル署名を通して、電子署名法の電子署名と関連性・整合性が確保されている。

ER/ES 指針では電子署名に対して次のことが要求されている。

- ・ 「電子署名及び認証業務に関する法律」(平成 12 年 5 月 31 日 法律 102 号)に基づき、運用・手順が文書化されており、適切に実施されている。
- ・ 各個人を特定できる唯一のもの。
- ・ 署名者名、署名日時、署名の意味(作成、確認、承認など)の明示。

PKI は暗号化技術に基づく電子署名方法であり、ER/ES 指針のデジタル署名にも相当する。日本では、電子政府、電子自治体などで広く採用されている技術である。

(補足事項)

- ・ 米国では、ID とパスワードにより本人を認証し、データに対して署名に相当する情報を関連付けることによって電子署名を行ったと見なす方法が許されている。日本ではこの方法による実績はまだない。
- ・ 署名と認証の違いを理解することが重要である。認証は本人であることの確認であり、署名は正当性を保証するために付加される情報である。

### 6.2. PKI(Public Key Infrastructure: 公開鍵暗号基盤)

認証局が発行する電子証明書を用いて電子データに対して暗号化技術による署名・認証・暗号化・複合化を行う方法である。電子署名に関して言えば、電子証明書が印鑑に相当し、電子署名が押印に相当する。電子メールの署名・暗号化(S/MIME)も、この技術を使用する。

認証局には次のような 2 種類がある。

- ・ パブリック認証局

公的に認められた認証局のこと。厚生労働省の CP(Certification Policy: 認証方針)に従って運営する保健医療福祉分野の認証局が存在し、近々サービスを開

始する予定である(2006年2月現在)。この認証局は本人であることだけでなく、医師や看護師、薬剤師などの資格確認を行って、資格情報が付加された電子証明書が発行される。CROの社員でも、資格なしとして発行してもらえるようである。

- ・ プライベート認証局

各社が独自に構築した認証局である。その認証局が発行した電子証明書は社内だけでしか通用しない。比較的簡単かつ安価に構築できる。

ER/ES 指針には認証局の指定がないため、プライベート認証局も利用できる。しかしながら、プライベート認証局は主に社内に限定した業務に使うものであり、EDCなど社内に限定しない業務ではパブリック認証局の電子証明書が望ましい。各 EDC システムがプライベート認証局の電子証明書を用了場合、治験医師らは各社の証明書を多数持つことになり、利便性を損なうと考えられる。

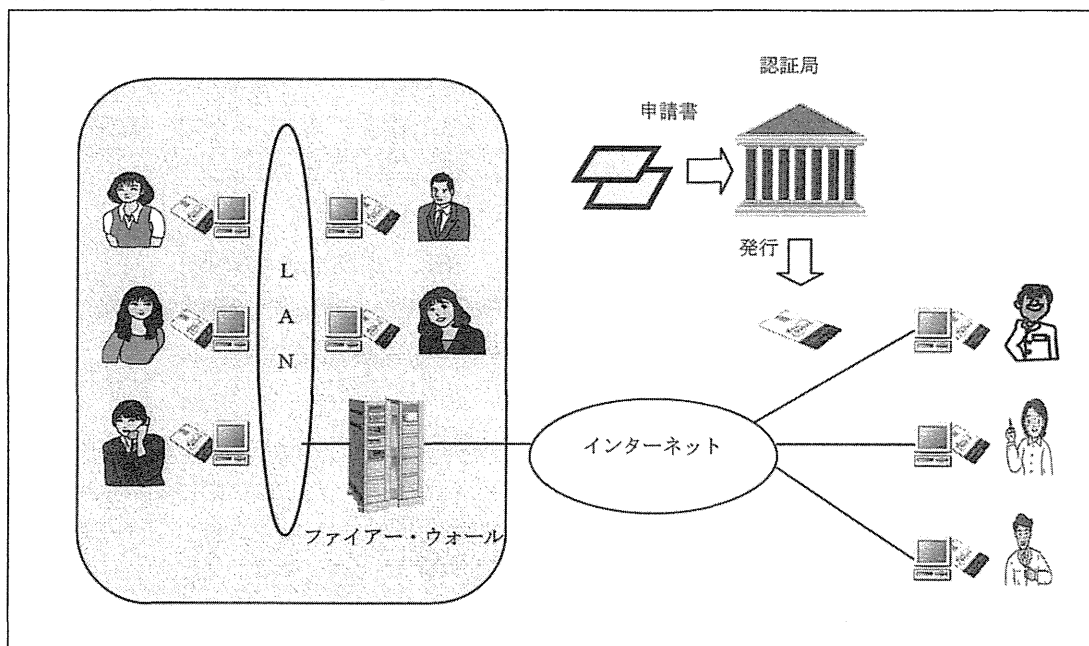


図 2 パブリック認証

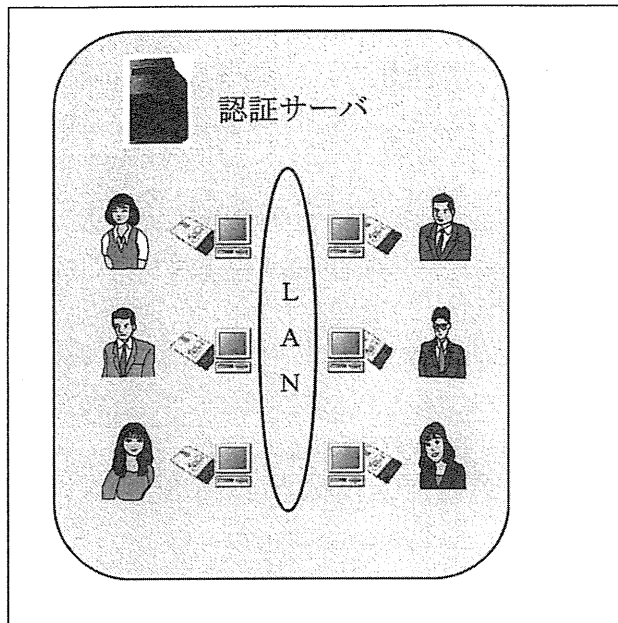


図 3 プライベート認証

## 7. オープン・システムとクローズド・システム

ER/ES 指針はオープン・システムとクローズド・システムによって対応方法を分けている。この区分は「電子データに対して責任を持つ者によって、システムへのアクセスが管理されているか否か」によって分けられている。

オープン・システムはクローズド・システムに加え、「電子データが作成されてから受け取られるまでの間の真正性、機密性を確保するために必要な手段を適切に実施すること」が要求されている。

一般に、インターネット上をデータが通過するようなシステムはオープン・システムと考えられる。この場合、オープン・システムとしての対応をとらなければならないが、ER/ES 指針では電子データの暗号化やデジタル署名の採用が推奨されている。これはインターネットを経由して電子データをやり取りする場合に考慮しなければならない当然の問題であり、PKI の機能(暗号化、電子認証、電子署名)を利用すれば、容易に実現できる。

クローズド・システム間(支店間のような場合)をインターネットで接続するような場合、何も対応していないとオープン・システムとみなされる。一方でクローズド・システム間をVPN(Virtual Private Network: 仮想プライベートネットワーク)のようなネットワーク経路の暗号化技術で接続した場合は、たとえインターネットを経由してもクローズド・システムと見なす、と考えることもできる。この場合、「電子データに対して責任を持つ者によって、システムへのアクセスが管理されている状態」をきちんと説明できるか否かにかか

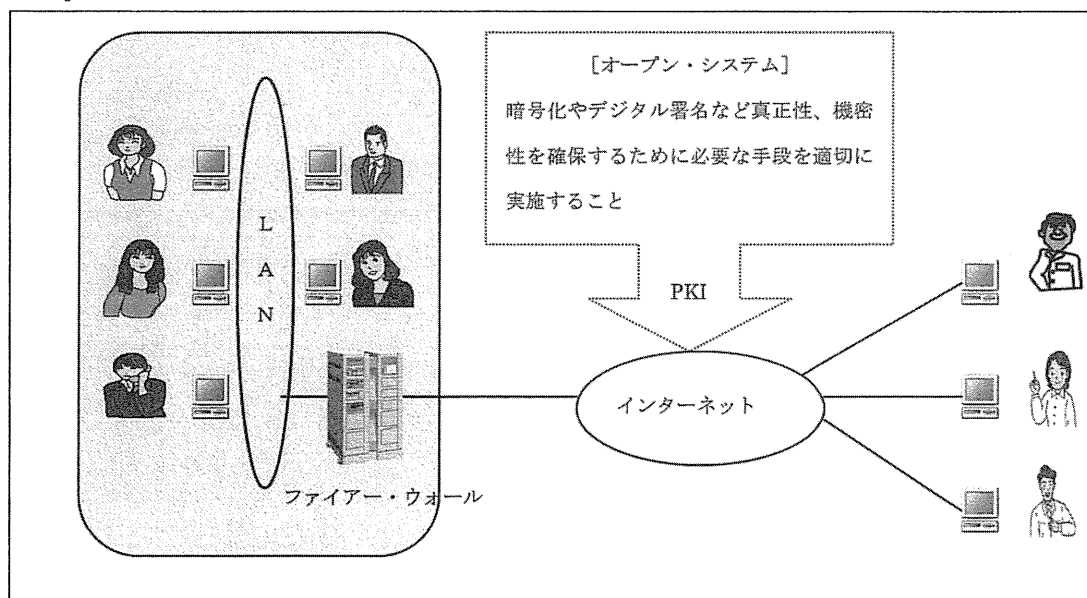


図 4 オープン・システム

## 8. コンピュータ・システム・バリデーション

バリデーションは ER/ES 指針だけでなく、GCP 運用通知でも要求されている。GCP 運用通知では、バリデーションとは、システムが完全性、正確性、信頼性及び意図された要件を満たしていることを保証し、文書化すること、となっている。つまり、システムを運用手順書に従って運用したときに、要求事項(完全性、正確性、信頼性及び意図された要件)通りに動作することを確認し、それを文書化することが、バリデーションとなる。つまり、システム開発の段階で行われるテストのみではバリデーションとはならず、運用側が動作確認まで行ってはじめてバリデーションされたことになる。

社内業務用ソフトを開発する場合は、システム開発者によって要件書、仕様書、設計書が作成され、それに従いシステムが構築される。またテスト計画に従いシステムのテストが実施される。「バリデートされたシステムである」とするためには、完成品が運用手順書に従って使われたときに、利用者の要求事項を満たしているかを確認し、またこれらを文書化することが必要になる。例えば、利用者の意図が仕様書・設計書に完全に反映しきれているかのチェックは、利用者が開発段階のテストに参加しない限り、確認することができない。このため、運用側は動作確認をすることが必要になる。

ER/ES 指針では市販されているパッケージ・ソフトを利用する場合もバリデーションを要求している。これは、利用者がパッケージ・ソフトを決められた手順で利用した場合に、要望を満たしているかを確認することが要求されているものであり、パッケージ・ソフトの仕様書・テスト結果報告書は不要と考えられる。これは OS(Operating System: オペレーティング・システム)やプリンター・ドライバーのようなソフトに対してもいえる。

(補足事項)

- ・ バリデーション(Validation: 妥当性確認)とよく似た概念としてベリフィケーション(Verification: 検証)という概念がある。一般に、システム開発者が取り組むバグ取りのようなテストはベリフィケーションに属する。

## 9. 監査証跡

監査証跡は ER/ES 指針だけでなく、GCP 運用通知でも要求されている。

一般にログと言われるもので、データの変更の都度、「いつ、誰が、何を、理由(必要に応じて)、変更前の記録、変更後の記録」をシステムが自動的に記録するものである。これによって、事後の追跡を可能にするとともに故意・過失のデータ操作に対して牽制を行う。当然、監査証跡の修正、削除を防ぐ仕組みも必要である。

何時の情報として、ER/ES 指針では正確なタイム・スタンプをコンピュータが自動的に刻印することを要求している(タイム・スタンプの節を参照)。

どの時点からの電子データに対して、監査証跡を残すかはコンピュータ・システムや業務フローに依存する。信頼性を考慮して各社で判断することになる。

ワープロ・ソフトで作成するドキュメントの監査証跡は、現在市販されているワープロ・ソフトで安易に対応できないのが現状である。対応するためのシステムは販売されているが、非常に高価である。

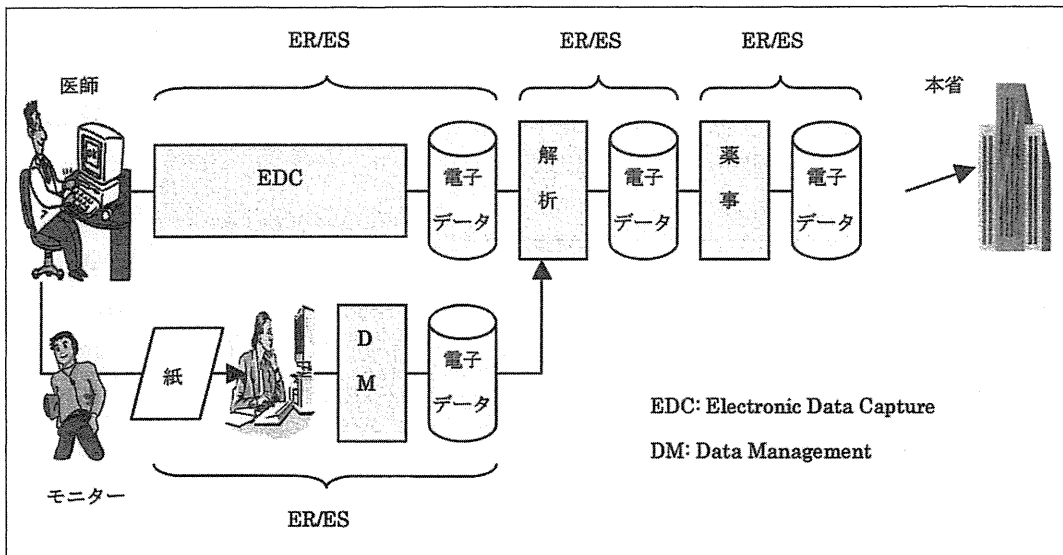
### (補足事項)

- ・ GCP 運用通知では、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能であることが要求されているが、これは変更前の記録が別の場所にコピーされ、監査証跡として追跡可能な状態であればよい。
- ・ 手書きのような自動生成以外の手段で操作履歴を記録、管理する場合には、その操作記録の作成および管理が適切に行われることが必須となる。



## 10. 業務区分と ER/ES 対応

全業務の ER/ES 対応を一度に行うことは難しい。このため、下図のように業務のまとまり毎に対応して行くことになる。また、業務内容に応じて、ER/ES 指針で要求される事項が異なるため、業務別に対応することになる(電子署名や監査証跡の必要性)。



## 11. Part11 との関係

パブリックコメントの中で厚生労働省は次の主旨の回答をしている。

- ・ 本指針は ICH(International Conference on Harmonization Technical Requirement for Registration of Pharmaceutical for Human Use)によるものではない。本指針と Part11 は、両者ともに電子データと電子署名に関する要件を規定している点で関連がある。
- ・ 電子データ・電子署名についての概念は、米・欧の概念と基本的に同じである。米・欧の方向性を十分考慮している。
- ・ Part11 と基本的概念は同じ、米・欧の方向性を十分考慮している。

すなわち、ER/ES 指針が米・欧のものと基本概念は同じであると考えられるので、一般の国内 CRO 等はまず ER/ES 指針に適合するように努力することがのぞましいと思われる。しかしながら、ER/ES 指針(厚生労働省)に従っているからといて、Part11(FDA)にも適合していることにはならない。なお、ER/ES 指針と Part11 の違いに関する詳細な調査・検討は、今回しなかった。

## 12. ER/ES 指針への対応表

対象となる業務内容		

### 真正性

●セキュリティ		
セキュリティに関する規則・手順が文書化されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
セキュリティの保持が適切に実施されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容

●保存情報を作成するか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ (はいの場合は、以下を確認する)		
作成者が識別できる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容

●保存情報を変更するか？ <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ (はいの場合は、以下を確認する)		
変更者が識別できる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
変更前の情報も保存されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容

●監査証跡が必要か？

はい いいえ (はいの場合は、以下を確認する)

◆監査証跡		
一連の操作記録が保存されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
自動的に記録される。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
監査証跡の内容確認ができる。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
タイム・スタンプが付いている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
◆タイム・スタンプ		
正確性が保証されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
コンピュータが自動的に刻印している。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容

●バックアップ

バックアップ・リカバリーの手順が文書化されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容
バックアップが適切に実施されている。	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	内容