

電磁的文書及び記録の管理に関する国際 状況

電磁的記録に求められる要件と、コンピュータ化
システムの信頼性保証について

平成29年 8月22日

Meiji Seikaファルマ株式会社

蛭田 修

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

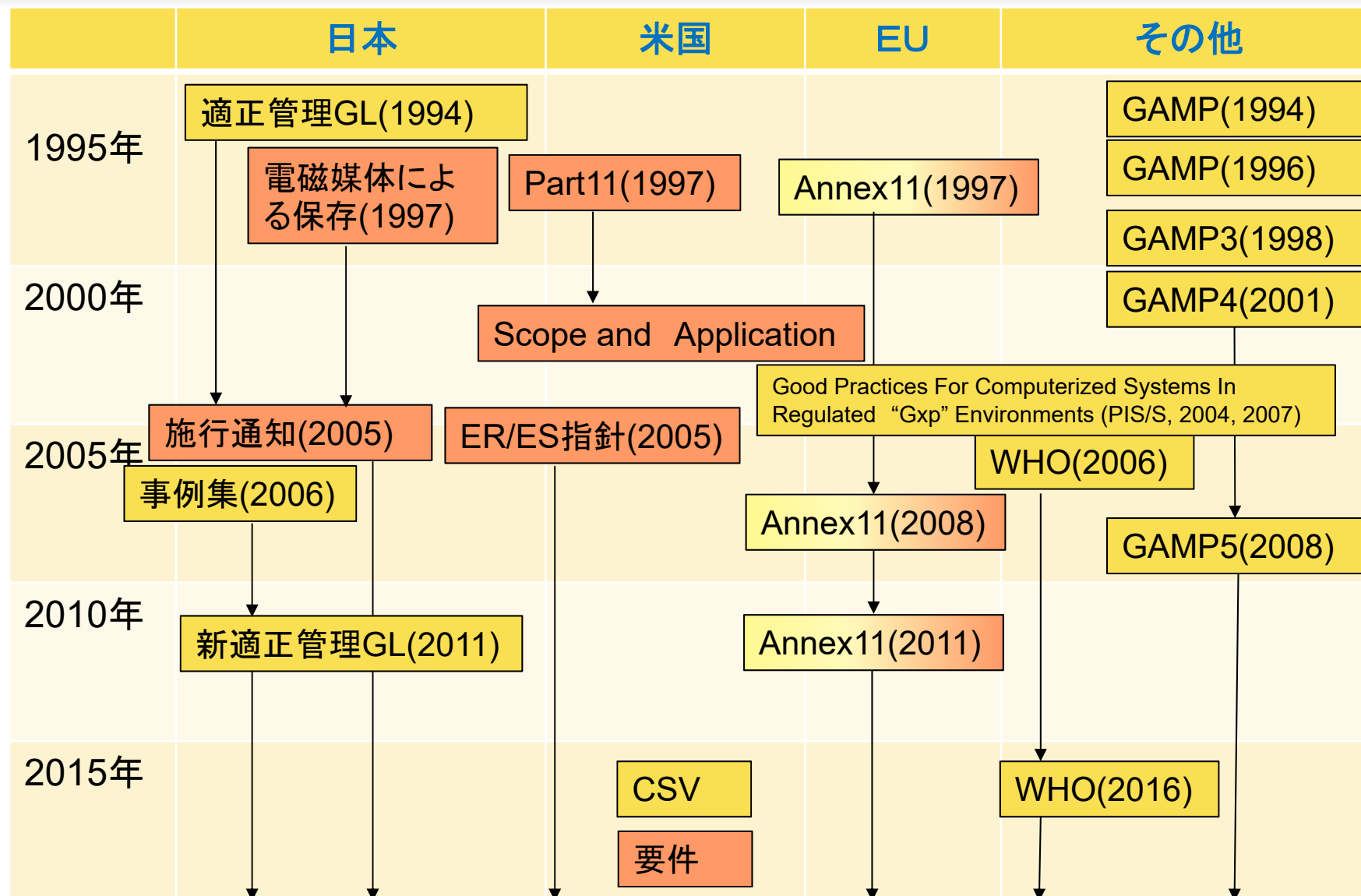
海外の代表的なコンピュータ関連の規則・ガイダンス

ガイドライン	発行	目的	発行年
21 CFR Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures	FDA	要件	1997年
ANNEX 11 COMPUTERISED SYSTEMS	EU PIC/S	要件 +CSV	1998年(EU) 2009改定(EU)
Computerized Systems Used In Clinical Trials	FDA	要件	1999年
GAMPガイド自動化システムのバリデーション (GAMP4)	ISPE	CSV	2001年(英語) 2004年(日本語)
General Principles of Software Validation; Final Guidance for industry and FDA staff	FDA	CSV	2002年
Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations	FDA	要件	2007年
Good Practice for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments	PIC/S	CSV	2004年 2007年改定
GAMP5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems	ISPE	CSV	2008年
Annex 4 Supplementary guidelines on GMP validation Appendix 5 Validation of computerized systems	WHO	CSV	2006年

日本における代表的なコンピュータ関連の規則・ガイダンス

ガイドライン名	目的	施行
コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン	CSV	1994年
医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について	要件	1997年 (2005廃止)
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)	要件	2005年
GQP施行通知 第5 その他(電磁的記録等について)	要件	2004年
GMP/QMS施行通知 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 第3 逐条解説 35.その他(電磁的記録等について) 第4章 機器・体外診QMS省令 第3 逐条解説 6. 第6条(品質管理監督システムの文書化)関係(4)	要件	2005年
QMS省令施行通知 第6 85.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年
GMP/QMS施行通知 第3章 第3 35.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年
医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン	CSV	2012年適用

主なコンピュータ化システムに関するガイドライン類



| FDA Part 11の概要

21 CFR Part 11 "Electronic Records; Electronic Signatures" FDA, (1997年)

Subpart A--General Provisions

Sec. 11.1 Scope.

FDAの規則で要求される全ての記録について、電子形式で作成、変更、保持、保管、リトリブ、配信される場合に適用される。

Subpart B Electronic Records

システムのバリデーション、見読性、保存性、アクセス制限、監査証跡、システムの運用に関する文書、クローズドシステム、オープンシステム

Subpart C Electronic Signatures

電子署名の構成要素と管理、IDとパスワードの管理、

Part 11の経緯

経緯

1990	米国製薬工業協会がFDAに電子署名使用のガイドライン作成の申入れ
1994.8.31	21 CFR Part11 Electronic Records; Electronic Signatures(Draft)
1997.3.20	21 CFR Part11 Electronic Records; Electronic Signatures発行
1997.8.20	「21 CFR Part11」施行
1999~2002	Compliance Policy Guide 7153.17 Draft Guidance(Validation, Maintenance of Electronic Records等)
2003.02	Compliance Policy Guide 7153.17, Draft Guidanceの取り下げ
2003.9	Part11, Electronic Signatures – Scope and Application

執行を裁量

- ・バリデーション
- ・監査証跡
- ・記録の保持・コピー

プレディケイト
ルール遵守
は大前提。
その上で..

執行を継続(レガシーシステムは除く)

- ・アクセス権限、担当者の教育
- ・システムチェック、デバイスチェック
- ・電子署名、
システムドキュメンテーション管理

GAMP ガイドの経緯

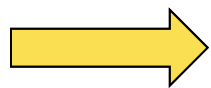
GAMP : Good Automated Manufacturing Practice)

- 1990 英国中心にコンピュータバリデーションのガイド作成を目標にGAMPフォーラムが発足
- 1994 ドラフト初版を発行
- 1996 サプライヤズガイドとしてVer.2を発行
- 1998 ユーザースガイドを加えVer.3を発行
- 2000 GAMPフォーラムがISPEの参加に加わる
- 2001 GAMP4 (自動化システムのバリデーション)を発行
- 2008 GAMP5発行(日本語版は2009/2)

ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering, Inc.
(国際製薬技術協会)

GAMPの特徴

- 任意団体であるISPE(国際製薬技術協会)が公表しているCSV実践ガイドラインであり、一種の自主規制である。
- もともと製薬工場の自動化製造装置の保証を目的として作成されたガイドラインである。
- どちらかという、サプライヤーサイドの視点から書かれている。
- 英国MCAの参加や、FDAのレビューを受けるなど、間接的には当局にオーソライズされており、FDAのガイドラインの中にも、CSV取組みにおけるリファレンスすべき参考資料として「GAMP4」が明記される。
- 世界的にこの考え方を導入している企業が多数あり、実質的な世界標準のCSVガイドライン(デファクトスタンダード)と言われている。



GAMP5については後半に解説予定

General Principles of Software Validation (FDA)

医療機器のソフトウェアあるいは医療機器の設計、開発、製造に使用されるソフトウェアのバリデーション原則を記述

SECTION 1. PURPOSE

SECTION 2. SCOPE

SECTION 3. CONTEXT FOR SOFTWARE VALIDATION

SECTION 4. PRINCIPLES OF SOFTWARE VALIDATION

SECTION 5. ACTIVITIES AND TASKS

SECTION 6. VALIDATION OF AUTOMATED PROCESS EQUIPMENT AND QUALITY SYSTEM SOFTWARE

Section 2～5 製品としてのソフトウェア（製造業者が開発したシステム）の信頼性保証が前提

→検証活動はシステムテストが主体

Section 6 製造業者がユーザーとなる場合のCSVの方法について Sec.1～5との相違点を解説、URS、CSVエビデンス、製造業者の責務等について言及している

PIS/S GMP Annex11の概要

- ✓ EUは2009年改訂、PIC/Sは2013年に改訂版を採用
- ✓ 「Principle」、「General」、「Project Phase」、「Operational Phase」の4要素から構成される
- ✓ CSV (Project Phase)に加え、コンピュータ化システムに関する要求事項も含まれている

「Operational Phase」における要求項目(2009改定で強化)

Data, Accuracy Checks, Data Storage, Printouts, Audit Trails,
Change and Configuration Management, Periodic Evaluation, Security,
Incident Management, Electronic Signature, Batch release,
Business Continuity, Archiving

- ✓ 具体的なCSVの方法については、以下に規定

「GOOD PRACTICES FOR COMPUTERISED SYSTEMS IN REGULATED
“GXP” ENVIRONMENTS」 (Documents for Inspectors, Guidance documents)

 GAMP5を意識した内容となっている

Annex11 「4. バリデーション項」の規定

- 4.1 バリデーションの文書及び報告書はライフサイクルの該当する段階を網羅すること。
- 4.2 バリデーション文書に変更管理記録及び逸脱に関する報告書を含めること。
- 4.3 機能の最新のデータリスト(一覧表)が入手できること。
- 4.4 要求事項仕様書は、コンピュータ化システムに要求された機能を記述し、文書化されたリスク評価及びGMPへの影響に基づくこと。
- 4.5 規制を受けるユーザーは、適切な品質管理システムに従って、システムが開発されていることを保証する
- 4.6 カスタマイズされたコンピュータ化システムのバリデーションについては、システムの全ライフサイクルを通じて品質及び性質について採られた措置は正式に評価して報告を保証するための工程があること。
- 4.7 適切なテスト方法及びテスト計画の証拠を示すこと
- 4.8 データを別のデータフォーマット或いはシステムに変換する場合は、データの意味等が変わっていないことを確認すること。

Annex11「Operational Phase」の規定①

項目	内容
5.データ	入力及びデータ処理の正確性の検査を含む
6. 正確性の確認	手動で入力された重要データは、データの正確性を追加確認すること。
7.データの保存	データは損傷から守ること。記憶されたデータはアクセスのしやすさ、可読性、正確性を確認すること。 定期的なバックアップを行うこと。 バックアップデータの完全性と正確性及び保存性はバリデーションで確認し、定期的にモニターする
8.印刷物	電子的に保存されたデータの鮮明に印刷物を入手可能にすること。 オリジナル入力以降の変更が判る印刷物を作成できるようにしておくこと。
9.監査証跡	リスク評価を基にして、「監査証跡」のシステムへの組込を考慮すること。GMP上のデータの変更或いは削除のための理由を文書化すること。監査証跡は定期的に照査する。
10.変更と環境設定の管理	コンピュータ化システムの変更は、定義された手順に従って管理された方法で行うこと。

Annex11「Operational Phase」の規定②

項目	内容
12.セキュリティ	コンピュータ化システムへのアクセス制限を設けること。 セキュリティ管理は、コンピュータ化システムの重要度に基づくシステムへのアクセスを記録する アクセス権限の設定、変更、解除を記録する
13.インシデント管理	根本的な原因を特定し、是正措置・予防措置を実施すること。
14.電子署名	a. 会社内での手書きの署名と同じ効力がある b. 記録が存在する限り、個々の記録と関連付ける c. 署名を行った日時を含む
5.出荷判定	出荷判定を行った作業者を明確に識別し記録する、電子署名を使用すること。
16.事業継続性	システムの故障が発生した場合の工程の継続を保証する手順を作成する。この処置を適切に文書化し演習すること。
17.アーカイブ	データをアーカイブに保存する場合、アクセスのしやすさ、可読性、完全性を確認する
11.定期的な照査	コンピュータ化システムについては、システムが有効な状態を保っているか確認するための定期的な照査を行うこと。

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
- 2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について**
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

日本の電子化関連法令等

電子署名及び認証業務に関する法律(平成12年5月31日法律第102号、電子署名法)

行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成14年12月13日法律第151号、行政手続IT利用法)

厚生労働省の所管する法令に係る行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律施行規則(平成15年3月20日厚生労働省令第40号)

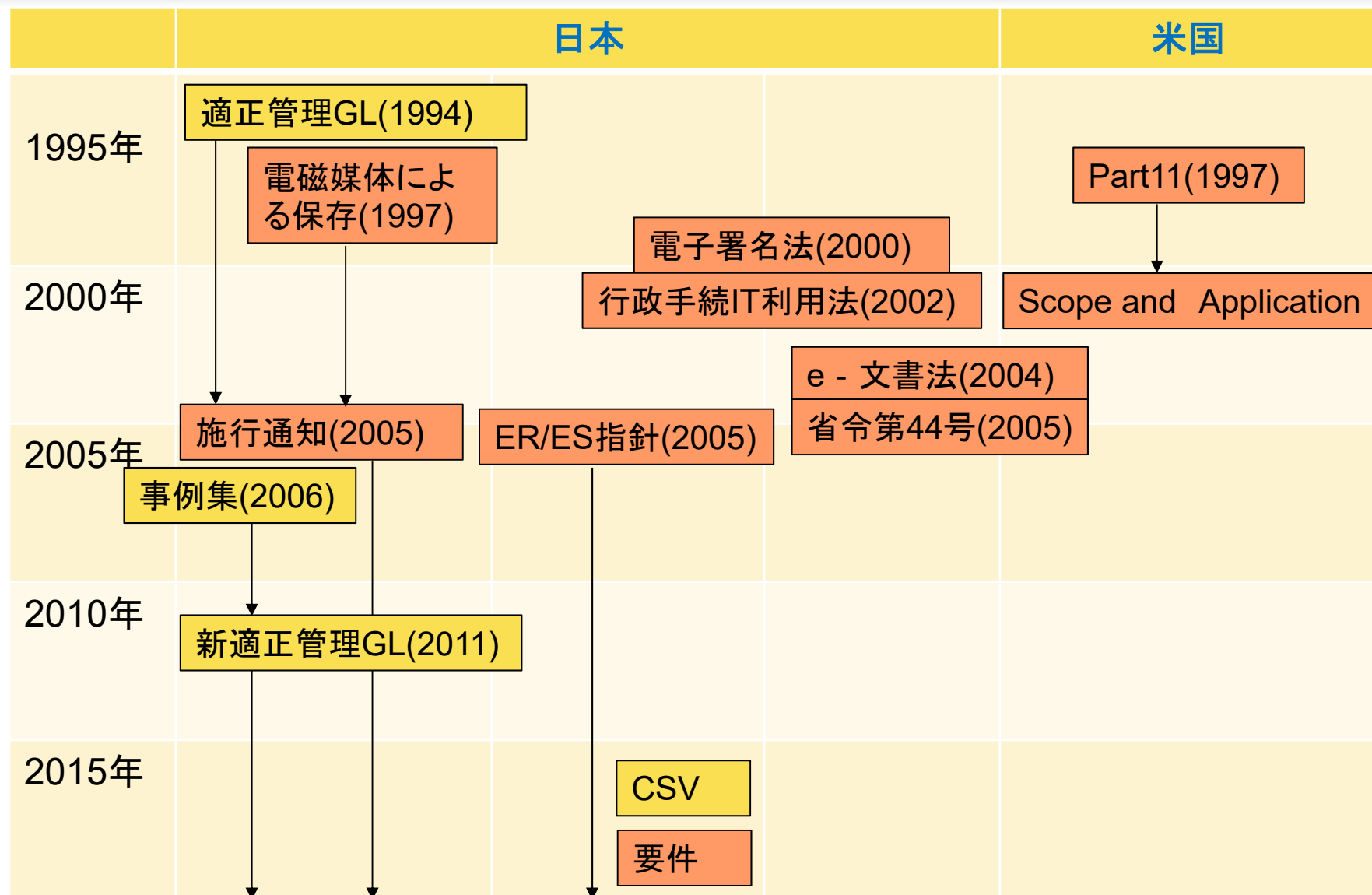
民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成16年12月1日法律第149号、e - 文書法)

厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令(平成17年3月25日厚生労働省令第44号)

日本における代表的なコンピュータ関連の規則・ガイダンス

ガイドライン名	目的	施行
コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン	CSV	1994年
医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について	要件	1997年 (2005廃止)
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)	要件	2005年
GQP施行通知 第5 その他(電磁的記録等について)	要件	2004年
GMP/QMS施行通知 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 第3 逐条解説 35.その他(電磁的記録等について) 第4章 機器・体外診QMS省令 第3 逐条解説 6. 第6条(品質管理監督システムの文書化)関係(4)	要件	2005年
医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン	CSV	2012年適用
QMS省令施行通知 第6 85.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年
GMP/QMS施行通知 第3章 第3 35.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年

主なコンピュータ化システムに関するガイドライン類



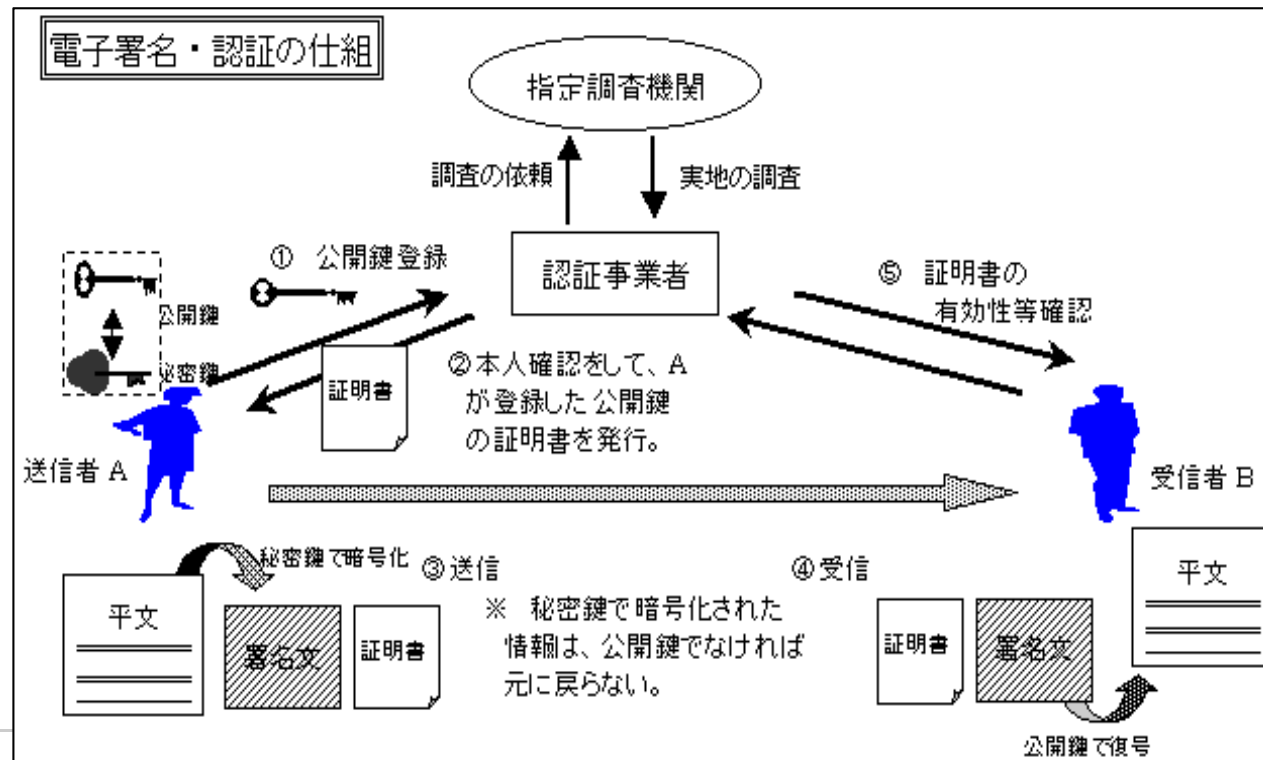
電子署名及び認証業務に関する法律

1 電磁的記録の真正な成立の推定

電磁的記録(電子文書等)は、本人による一定の電子署名が行われているときは、真正に成立したものと推定する。

2 認証業務に関する任意的認定制度の導入

認証業務(電子署名が本人のものであること等を証明する業務)に関し、一定の基準を満たすものは国の認定を受けることができる。



行政手続オンライン化法

電子署名及び認証業務に関する法律(平成12年5月31日法律第102号、電子署名法)

行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成14年12月13日法律第151号、行政手続IT利用法)

「電子署名に係る地方公共団体の認証業務に関する法律」(公的個人認証法)

- ✓ 法令に根拠を有する国民等と行政機関との間の申請・届出等の行政手続(約52,000 手続)について、書面によることに加え、オンラインでも可能とするための法を新たに整備
- ✓ 行政手続のオンライン化により、国民の利便性の向上と、行政運営の簡素化・効率化を図ることを目的。

e-文書法

民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成16年12月1日法律第149号、e-文書法)

紙文書の保存を前提としていた要件について、電子的に作成した文書の電子データによる保存が許容された。

加えて、紙文書で作成した文書をスキャナで読み取り電子データに変換しものを、元の紙文書に換えて電子データで保存することも認められることになった。

厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令(平成17年3月25日厚生労働省令第44号)

e-文書法の規定に基づき、厚生労働省所管の法令について、電磁的記録による保存等を行う範囲、方法、要件等を定めた省令。

厚生労働省令第44号の概要

第一条 電磁的記録を使用して行う場合については、他の法律及び法律に基づく命令(告示を含む。)に特別の定めのある場合を除くほか、この省令の定めるところによる

第二条(定義) e-文書法において使用する用語の例による。

第三条、第四条 電磁的記録による保存

第五条、第六条 電磁的記録による作成

第七条 電子署名

第八条、第九条 電磁的記録による縦覧等

第十条、第十一条 電磁的記録による交付

第十二条 電磁的方法による承諾

第十三条 監事の意見書

厚生労働省令第44号が適用される書面類

第三条 法第三条第一項の主務省令で定める**保存**は、**別表第一の一から三までの表**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の保存とする。

第五条 法第四条第一項の主務省令で定める**作成**は、**別表第二**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の作成とする。

第八条 法第五条第一項の主務省令で定める**縦覧等**は、**別表第三**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の縦覧等とする。

第十条 法第六条第一項の主務省令で定める**交付等**は、**別表第四**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の交付等とする。

電磁的記録による**保存**が認められる文書類の例

GQP省令(略部外,化粧)	GMP省令(一部省略)	QMS省令(抜粋)
第六条第二項の規定による品質管理業務手順書等の備付け	第七条の規定による製品標準書の保管	第六条第二項の規定による製品標準書の保管
第十六条第一号の規定による文書の保存	第八条第一項の規定による衛生管理基準書の保管	第八条第四項の規定による品質管理監督文書の保管
第十六条第三号の規定による文書の保存	第八条第二項の規定による製造管理基準書の保管	第九条第一項の規定による記録の保管(記録の管理)
	第八条第三項の規定による品質管理基準書の保管	第二十三条第五号の規定による記録の保管
	第八条第四項の規定による手順書の保管	第二十四条第三項の規定による記録の保管
	第八条第五項の規定による手順書等の備付け	第二十六条第六項の規定による記録の保管
	第十条第一号の規定による製造指図書書の保管	第四十五条第六項の規定による記録の保管
	第二十条第一号の規定による文書の保管	第四十六条第三項の規定による記録の保管
	第二十条第三号の規定による文書の保管	第五十八条第四項の規定による記録の保管

電磁的記録による**作成**が認められる文書類の例

GQP省令(略部外,化粧)	GMP省令(一部省略)	QMS省令(抜粋)
第四条第四項の規定による文書の作成	第六条第四項に規定する文書の作成	(品質管理監督システムの文書化) 第六条第一項の規定による文書の記載
第五条の規定による品質標準書の作成	第七条の規定による製品標準書の作成	第六条第二項の規定による製品標準書の作成
第六条第一項の規定による品質管理業務手順書の作成	第八条第一項の規定による衛生管理基準書の作成	(品質管理監督システム基準書) 第七条第二項の規定による品質管理監督システム基準書の記載
第十六条第一号の規定による文書の作成及び改訂	第八条第二項の規定による製造管理基準書の作成	(バリデーション) 第四十五条第四項の規定による文書化
	第八条第三項の規定による品質管理基準書の作成	第四十五条第六項の規定による 記録の作成
	第八条第四項の規定による手順書の作成	(製品の監視測定) 第五十八条第三項の規定による 記録等の作成
	第十条第一号の規定による製造指図書書の作成	第五十八条第四項の規定による 記録の作成

厚生労働省令第44号による保存① 保存の方法

①作成された電磁的記録を民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイル又は磁気ディスク、シーディー・ロムその他これらに準ずる方法により一定の事項を確実に記録しておくことができる物(以下「磁気ディスク等」という。)をもって調製するファイルにより保存する方法

②書面に記載されている事項をスキャナ(これに準ずる画像読取装置を含む。)により読み取ってできた電磁的記録を民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイル又は磁気ディスク等をもって調製するファイルにより保存する方法

厚生労働省令第44号 保存の要件

①別表第一の一の表に係る電磁的記録の保存

必要に応じ電磁的記録に記録された事項を出力することにより、直ちに明瞭かつ整然とした形式で使用に係る電子計算機その他の機器に表示し、及び書面を作成できるようにしなければならない。**(見読性)**

②別表第一の二、四又は三の表に係る電磁的記録の保存（カルテ、処方箋等）

一 ①と同様**(見読性)**

二 電磁的記録に記録された事項について、保存すべき期間中における当該事項の改変又は消去の事実の有無及びその内容を確認することができる措置を講じ、かつ、当該電磁的記録の作成に係る責任の所在を明らかにしていること。**(真正性)**

三 電磁的記録に記録された事項について、保存すべき期間中において復元可能な状態で保存することができる措置を講じていること。**(保存性)**

厚生労働省令第44号 文書の備え付け

5 別表第一の一の表の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の保存につき、同一内容の書面を二以上の事務所等（書面又は電磁的記録の保存が義務付けられている場所をいう。以下同じ。）に保存をしなければならないとされている民間事業者等が、第一項の規定に基づき、当該二以上の事務所等のうち、一の事務所等に当該書面に係る電磁的記録の保存を行うとともに、**当該電磁的記録に記録されている事項を他の事務所等に備え付けた電子計算機の映像面に表示し、及び書面を作成することができる措置を講じた場合は、当該他の事務所等に当該書面の保存が行われたものとみなす。**

厚生労働省令第44号 電磁的記録による作成

第六条 民間事業者等が、法第四条第一項の規定に基づき、別表第二の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の作成に代えて当該書面に係る電磁的記録の作成を行う場合は、**民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法又は磁気ディスク等をもって調製する方法により作成を行わなければならない。**

第七条 別表第二の下欄に掲げる書面の作成において記載すべき事項とされた**記名押印に代わるものであって、法第四条第三項に規定する主務省令で定めるものは、電子署名（電子署名及び認証業務に関する法律（平成十二年法律第百二号）第二条第一項の電子署名をいう。）とする。**

厚生労働省令第44号 書面の交付等

交付の方法(第十一条関連)

- ・ 民間事業者等の使用に係る電子計算機と交付等の相手方の使用に係る電子計算機とを接続する電気通信回線を通じて送信し、受信者の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法
- ・ 民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録された書面に記載すべき事項を電気通信回線を通じて交付等の相手方の閲覧に供し、当該相手方の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに当該事項を記録する方法
- ・ 磁気ディスク等をもって調製するファイルに書面に記載すべき事項を記録したものを交付する方法
- ・ 民間事業者等が、前項各号の規定に基づき別表第四の一の表に係る電磁的記録に記録されている事項の交付等を行う場合は、交付等の相手方がファイルへの記録を出力することによる書面を作成することができるようにしなければならない。

第九条（電磁的記録による縦覧等）は、財務諸表等が対象のためGMP,QMS, GQPは該当なし

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. **日本の電磁的記録に関する要求事項について**
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

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)

平成17年4月1日, 薬食発第0401 0 2 2 号, 厚生労働省医薬食品局長通知

1. 趣旨 (前略)

「e-文書法」「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について(H13)」「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」を指す。

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

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)②

3. 適用範囲

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

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



(別紙)

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

原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料

- ・ 原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料

ER/ES指針 3. 電磁的記録利用のための要件

3.1. 電磁的記録の管理方法

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

3.1.1. 電磁的記録の真正性

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

真正性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。

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

ER/ES指針 3. 電磁的記録利用のための要件

3.1.2. 電磁的記録の見読性

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

3.1.3. 電磁的記録の保存性

保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること。

保存性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。

(1) 電磁的記録媒体の管理等、**保存性を確保するための手順が文書化**されており、適切に実施されていること。

(2) 保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、**移行された後の電磁的記録についても真正性、見読性及び保存性が確保されていること。**

ER/ES指針 3. クローズド・システム、オープン・システム

3.2. クローズド・システムの利用

クローズド・システムを利用する場合は、3.1に記載された要件を満たしていること。また、電子署名を使用する場合には、4.に記載された要件を満たしていること。

3.3. オープン・システムの利用

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

ER/ES指針 4. 電子署名利用の要件

4. 電子署名利用のための要件

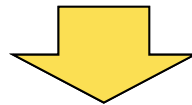
- (1) 電子署名及び認証業務に関する法律に基づき、**電子署名の管理・運用に係る手順が文書化**されており、適切に実施していること。
- (2) 電子署名は、**各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰にも再使用、再割当しない**こと。
- (3) 電磁的記録による資料について電子署名を使用する場合は、署名された電磁的記録には**以下の全項目を明示する情報が含まれている**こと。
 - ・署名者の氏名
 - ・署名が行われた日時
 - ・署名の意味(作成、確認、承認等)
- (4) 電磁的記録に付された電子署名は、不正使用を防止するため、通常の方法では削除・コピー等ができないように、対応す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

ER/ES指針 5. その他

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

施行通知における電磁的記録の要件について

医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について
(平成9年7月18日 監視指導課長通知)



GQP省令施行通知 第5 その他(電磁的記録等について)	2005年
QMS省令施行通知 第6 85.その他(電磁的記録等について)	2014年
GMP省令施行通知 第3章 第3 35.その他(電磁的記録等について)	2014年

医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について(平成9年7月18日 監視指導課長通知)

1. 記録の保護について ←真正性

- (1) 記録の入力:あらかじめ指定された作業者を認識し、指定されたもの以外の入力、変更及び削除を防止できるものであること
- (2) あらかじめ定められた手順によらない記録の入力、変更及び削除が禁止されていること
- (3) 記録の入力、変更及び削除を行った場合は、作業日時、作業者並びに入力した磁気媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること

2. 記録の印字等について ←見読性

磁気媒体等に保存された記録について書面への印字やディスプレイ装置への表示を行うための設備及び方法が整備されていること。

3. 磁気媒体等の管理について ←保存性

- (1) 磁気媒体等の保管方法、保管期間、保管場所及び保管責任者
- (2) 磁気媒体等の劣化、損傷等の防止措置
- (3) 磁気媒体等の、損傷が生じた場合の措置

平成17年3月31日廃止

施行通知「(1)～(6)取り決め等、及び文書による報告若しくは指示」

省令に規定する取り決め等、及び文書による報告若しくは指示について、情報通信の技術を利用する以下の方法により行うことができる。

- ①相手のコンピュータにファイルを送信し、相手はそのファイルを保存する方法。
- ②自組織のサーバー等に相手がアクセスし、必要なファイルを開覧し、相手がそれを自身のコンピュータに保存、又はその旨を記録する方法。
- ③CD等にファイルを保存し、それを交付する方法

上記のネットワークを介した方法は以下の要件を備えること

- ①ファイルに記録された内容出力することにより文書を作成することができる
- ②ファイルに記録された内容について、改変が行われていないかどうかを確認することができる措置を講じていること。
- ③あらかじめ、相手方に対し、ファイルの受け渡しの方法及びファイルへの記録の方式を示し、承諾を得ること。
- ④相手方が拒否したときは電磁的方法は使用しない。

施行通知 「(7)記録等の電子を媒体等により保管」

省令に規定する記録等を電子を媒体等により保管する場合、次の措置を講じること。 **真正性**

- (1)電子媒体等に保管された記録の故意又は過失による書換え、消去及び混同を防止するため ①電子媒体等への記録の入力を行う装置は、あらかじめ指定された作業者を認識し、指定された者以外の者による記録の入力、変更及び削除を防止できるものであること。
- ②あらかじめ定められた手順によらない記録の入力、変更及び削除が禁止されていること。
- ③記録の入力、変更及び削除を行った場合において、その内容及び理由(変更又は削除の場合)、作業した日時、構成員の氏名又は識別番号等作業者を特定する情報、入力を行った電子媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること。
- ④記録の滅失防止のために予備の記録(バックアップ)を作成し、保管すること

施行通知 「(7)記録等の電子を媒体等により保管」

(2)電子媒体等に保管された記録について書面への印字やディスプレイ装置への表示を行うための設備及び方法が整備されていること。 ←見読性

(3)記録を保管するための電子媒体等の管理について次に掲げる事項を定めておくこと。 ←保存性

- ①電子媒体等の保管方法、保管期間、保管場所及び保管責任者
- ②電子媒体等の劣化、損傷等の防止措置
- ③磁気媒体等の劣化、損傷等が生じた場合の措置

省令、通知等におけるCSVの要求

GMP省令 第13条(バリデーション)

次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。

- イ 当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合
- ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
- ハ その他、製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合

GMP施行通知 2. バリデーション基準

(2)次に掲げる項目を対象としてバリデーションを実施しなければならない。

設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む。)、システム(製造用 水供給システム及び空調処理システム等の製造を支援するシステムを含む。)又は装置(計測器を含む。)

ER/ES指針 3.1.電磁的記録の管理方法

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

QMS省令におけるCSVの要求

45条4項

製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性に影響を及ぼす製造及びサービスの提供にソフトウェアを使用する場合にあっては、当該ソフトウェアの使用(ソフトウェア又はその使用の在り方に係る変更を含む。)に係るバリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。

ISO 13485:2016におけるCSVの要求

4.1.6 品質マネジメントシステム 一般要求事項

- ・ 組織は、品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化する。
- ・ このようなソフトウェアの適用は、初回の使用前にバリデーションを行う。(以下省略)

7.6 監視機器および測定機器の管理

- ・ 組織は、監視及び測定の要求事項のために使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化する。
- ・ このようなソフトウェアの適用は、初回の使用前バリデーションを行う。
- ・ また適切な場合、そのソフトウェア又は適用への変更後に、意図した使用に対し、バリデーションを行う。

(参考)GCP

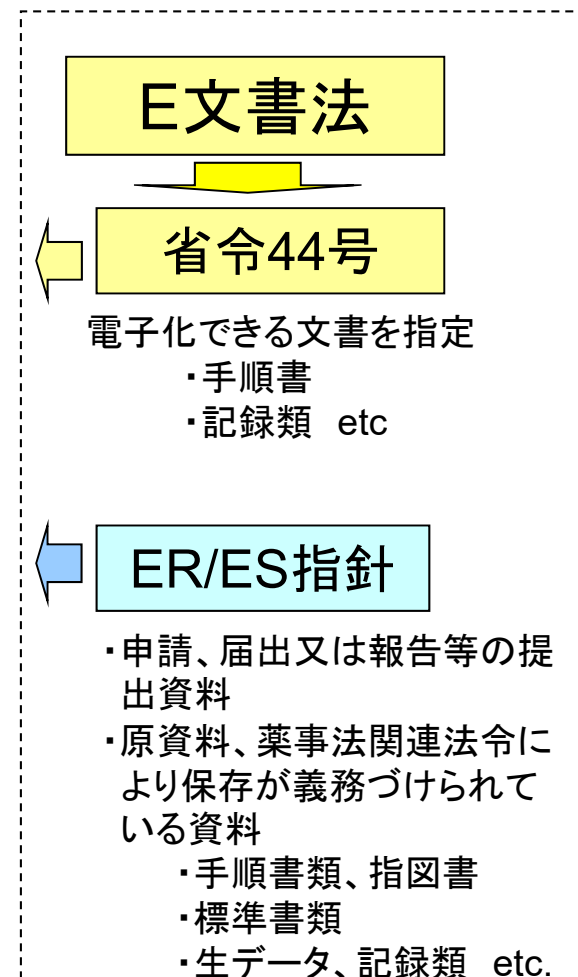
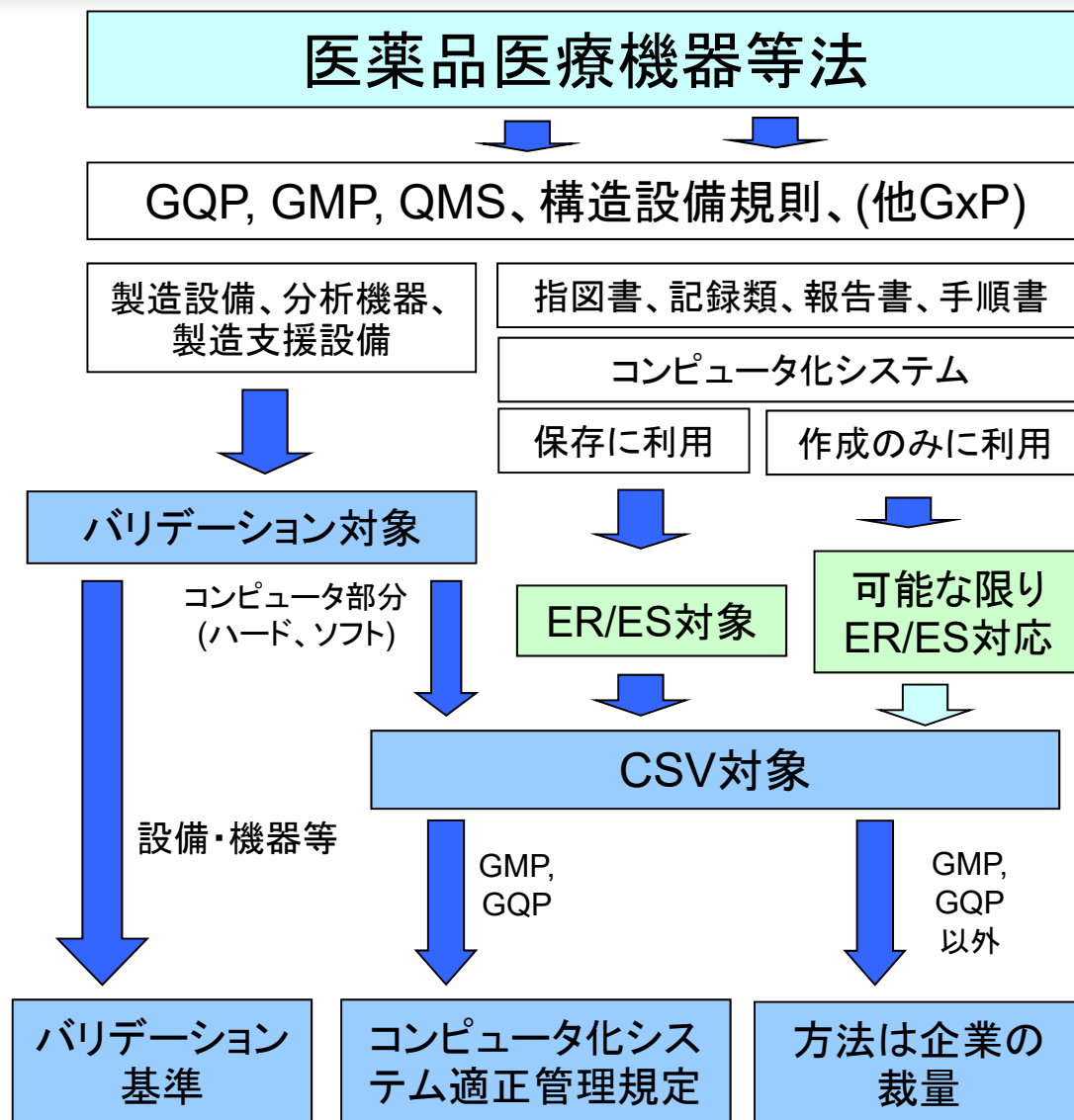
中央薬事審議会答申第40号「医薬品の臨床試験の基準」(いわゆる答申GCP)

8-1-11 データの取扱い

8-1-11-1 治験依頼者は、データの処理に当たって、電子データ処理システム(遠隔操作電子データシステムを含む)を用いる場合には、次の事項を実施しなければならない。

- 1.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(すなわちバリデーションされること)。
- 2.当該システムを使用するための標準業務手順書を整備すること。
- 3.当該システムが、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(すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る)ようにデザインされていることを保証すること(6-2-9-5参照)。
- 4.データのセキュリティ・システムを保持すること。
- 5.データのバックアップを適切に行うこと。
- 6.データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理すること(6-1-8及び8-1-11-4参照)。
- 7.盲検化が行われている場合には、盲検性が保持されるようにすること。



薬機法関連におけるITに関する規制の概要



本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
- 4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方**
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

GQP,GMPで使われるコンピュータ化システムの例

ITアプリケーション	プロセスアプリケーション	
コンピュータ単独で使用されるシステム	製造設備、分析機器、製造支援設備等に搭載されたシステム	
<ul style="list-style-type: none">・オフィスソフト・ERPシステム・EDMS(文書管理システム)・表計算ソフト等の<ul style="list-style-type: none">・計算式・マクロ 	<ul style="list-style-type: none">・MES・LIMS・MRP・倉庫管理システム	<ul style="list-style-type: none">・DCS・SCADA・データ収集システム・プロセス制御システム・PLC 

製造支援設備(MES, LIMS, MRP)

製造

- **MES** : Manufacturing Execution System
生産管理システム
- **LIMS** : Laboratory Information Management System
分析情報・データ管理システム
- **MRP** : material requirements planning
資材所要量計画, 生産計画立案を支援システム

- 
- **ERP** : Enterprise Resource Planning
統合型業務ソフトウェア

企業全体のシステム化業務を統合したソフトウェア
MESやLIMS, MRPを包含することもある

管理

MESの概要

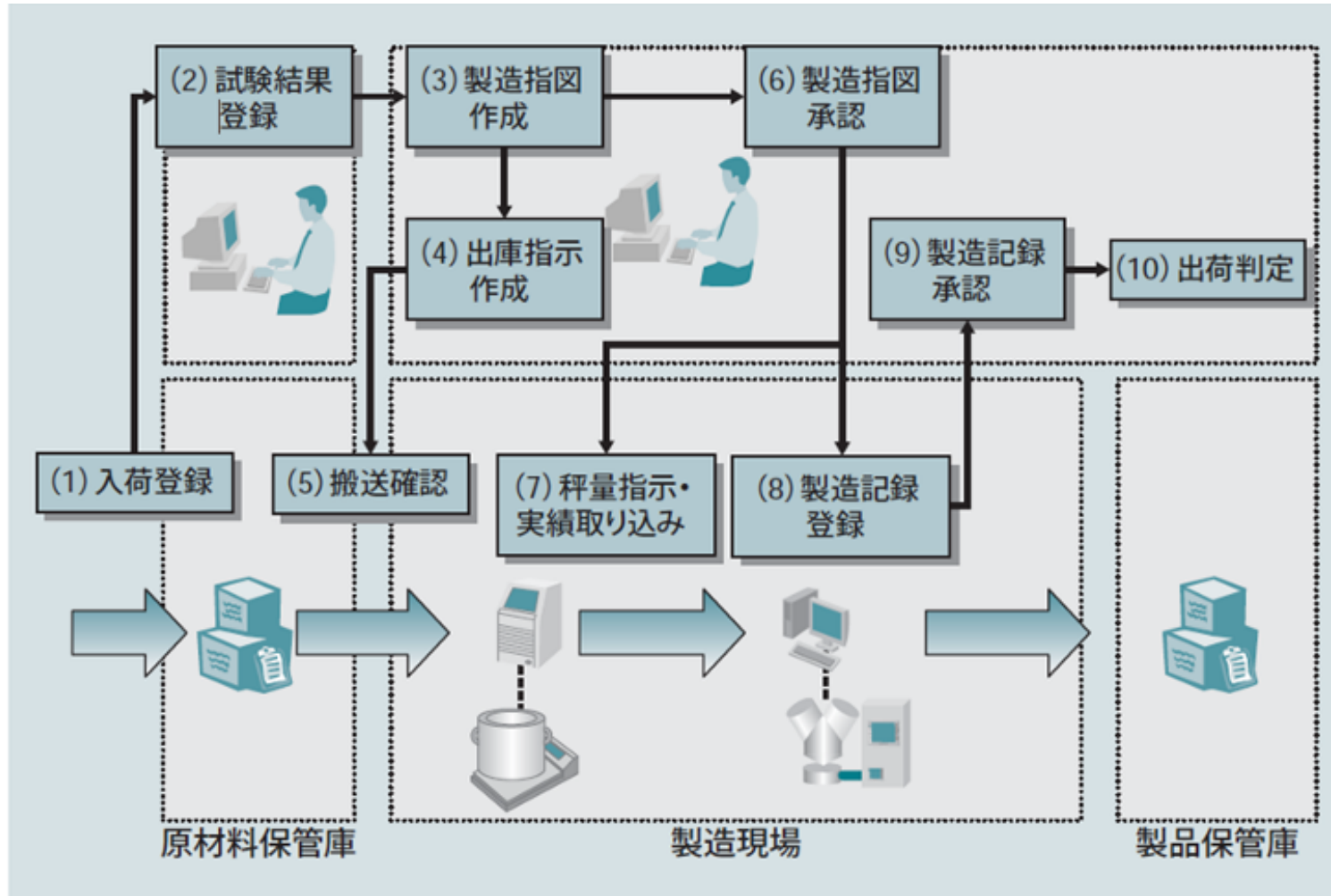
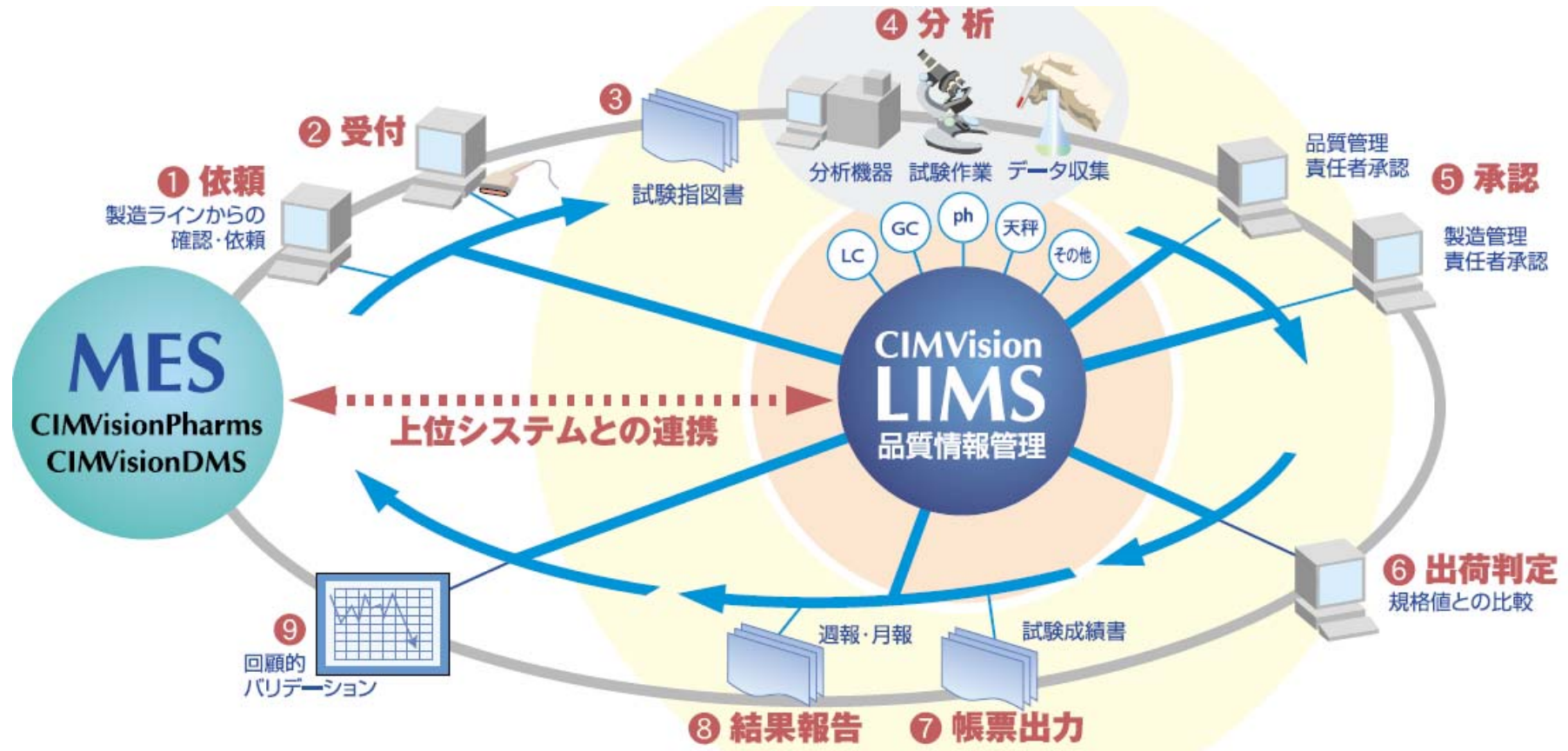


図2 HITPHAMSの機能概要

入荷管理, 製造指図管理, 在庫管理, 品質管理, 試験結果管理および出荷判定の機能により, 医薬品製造業務の厳格化と効率化を実現する。

LIMSの概要



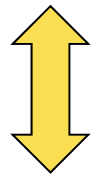
横河電機 CIMVisionカタログ

製造用システム

- DCS: Distributed Control System

分散形制御システム

製造所内の複数の設備・機器を集中的に制御する



統合の傾向

- SCADA : Supervisory Control And Data Acquisition System

設定値制御およびデータ収集システム

個々の装置に付属した制御装置の
設定値を制御し、またデータを集中
表示するシステム

- PLC : Programmable Logic Controller

シーケンス制御装置

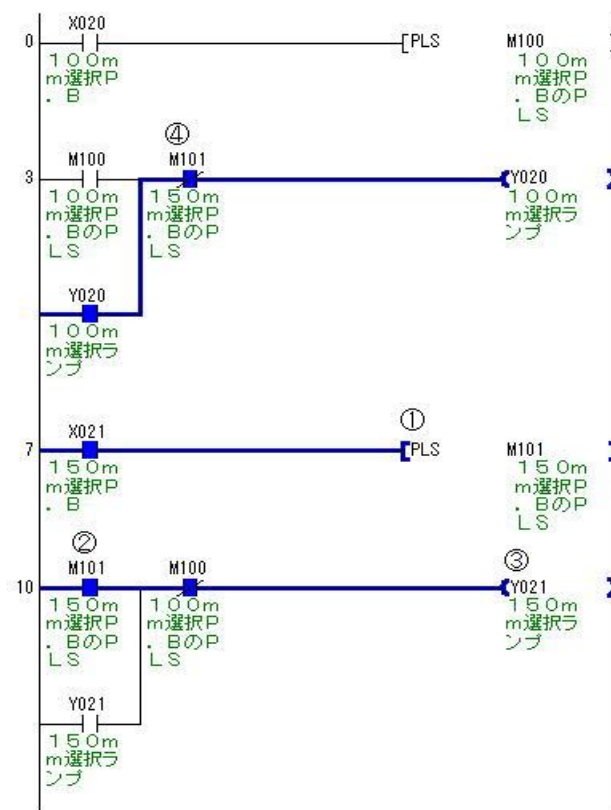


PLCについて

- Programmable Logic Controller
- シーケンス制御装置(タイマー・カウンターの概念)

プロセス(シーケンス制御)をラダープログラムで実現する

- 自動殺菌(洗浄)
- 自動包装機



PLCのラダープログラム

バリデーションとは

GMP施行規則 バリデーション基準

- ・バリデーションの目的

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

適格性評価の定義(バリデーション基準)

設計時適格性評価(DQ)

設備、システム又は装置が、**目的とする用途に適していることを確認し、文書化すること**をいう。

設備据付時適格性評価(IQ)

設備、システム又は装置が、**承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し、文書化すること**をいう。校正された計測器を使用すること。

運転時適格性評価(OQ)

設備、システム又は装置が、**予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し、文書化すること**をいう。

性能適格性評価(PQ)

設備、システム又は装置が、**承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化すること**をいう。

一方、コンピュータは

コンピュータは設備機器、装置と違って
動きが見えない
動作が複雑

ソフトウェアの品質はブラックボックス

最後の検査で確認したら品質は十分なのか
・本当に全てのプログラムが検証できたのか
・全てのパラメータはチェックされているのか

使ってみないと品質は判らない

コンピュータシステムバリデーション

ATMのシステムトラブル
新幹線予約システム
ANA, etc.

それでは
困る

システムの信頼性を保証する基本的な考え方

コンピュータが**正しい手順**で**開発**され、**検証**され、**運用**されて初めて正しい結果が得られる。

- **正しい手順**で**開発**され
 - 適切な品質保証システムに基づき開発されているか
 - 計画は適切か、計画どおりに作業されているか
- **正しい手順**で**検証**され
 - 検証の手順は適切か、検証の計画は適切か
 - 計画どおり検証されたか検証の結果は正しいか
- **正しい手順**で**運用**され
 - 運用の計画・手順は適切か
 - 計画どおり運用されているか

システムの信頼性を保証する基本的な考え方

コンピュータが**正しい手順**で**開発**され、**検証**され、**運用**されて初めて正しい結果が得られる。

正しく開発

適切な品質保証システムに基づいているか
文書化された手順に基づいているか
計画は適切か
計画のとおりか
適切な変更管理が行われているか
レビュー、承認は適切か
文書化及び記録は適切か

等

正しく検証

適切な品質保証システムに基づいている
計画は適切か
手順は適切か
計画のとおりか
検証の結果は正しいか、期待された結果が得られたか
期待された結果が得られない場合、適切な是正措置がとられているか
レビュー、承認は適切にされているか

等

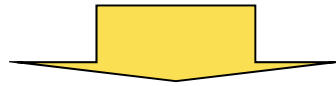
正しく運用

教育訓練は適切に実施されているか
運用の計画・手順は適切か
計画のとおり運用されているか
必要な場合、セキュリティ対策はとられているか
変更は適切に管理されているか
システムトラブルの際の措置は適切か
運用の結果は定期的にレビューされているか

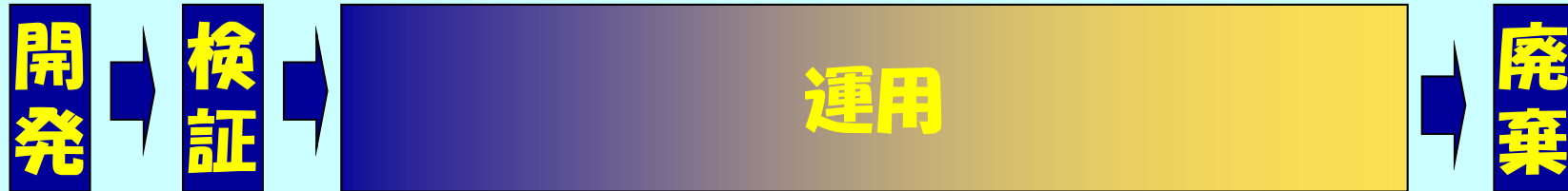
等

システムの信頼性を保証する基本的な考え方

コンピュータが**正しい手順**で**開発**され、**検証**され、**運用**されて初めて正しい結果が得られる。



CSVはライフサイクル全般を通じた活動である

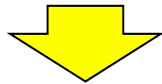


コンピュータ化システムのライフサイクル

(注)日本のバリデーション基準では、バリデーションの一つとして適格性確認を定義しており、混乱を避ける目的から”CSV”という用語は、本ガイドラインでは使用されていない。

システム開発の流れを理解する

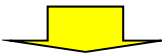
ユーザー要求仕様(URS)



機能仕様(FS)



設計仕様(DS)



開発



テスト

業務の流れ(SOP,マニュアルレベル)
データの定義、入力・表示の項目・方法、帳票
の種類、動作環境(負荷)、アラーム

URS項目の具体化(機能の要件)
パッケージ使用の有無、パラメータ、マスター
項目、データの流れ、(リスク評価)

システム開発やメンテが可能な詳細情報
ハード、インフラの設計、ソフトウェア設計、画
面・帳票のデザイン、モジュール間のデータの
授受、データベース設計

プログラミング(コーディング)、デバッグ
ハードウェアの組み付け

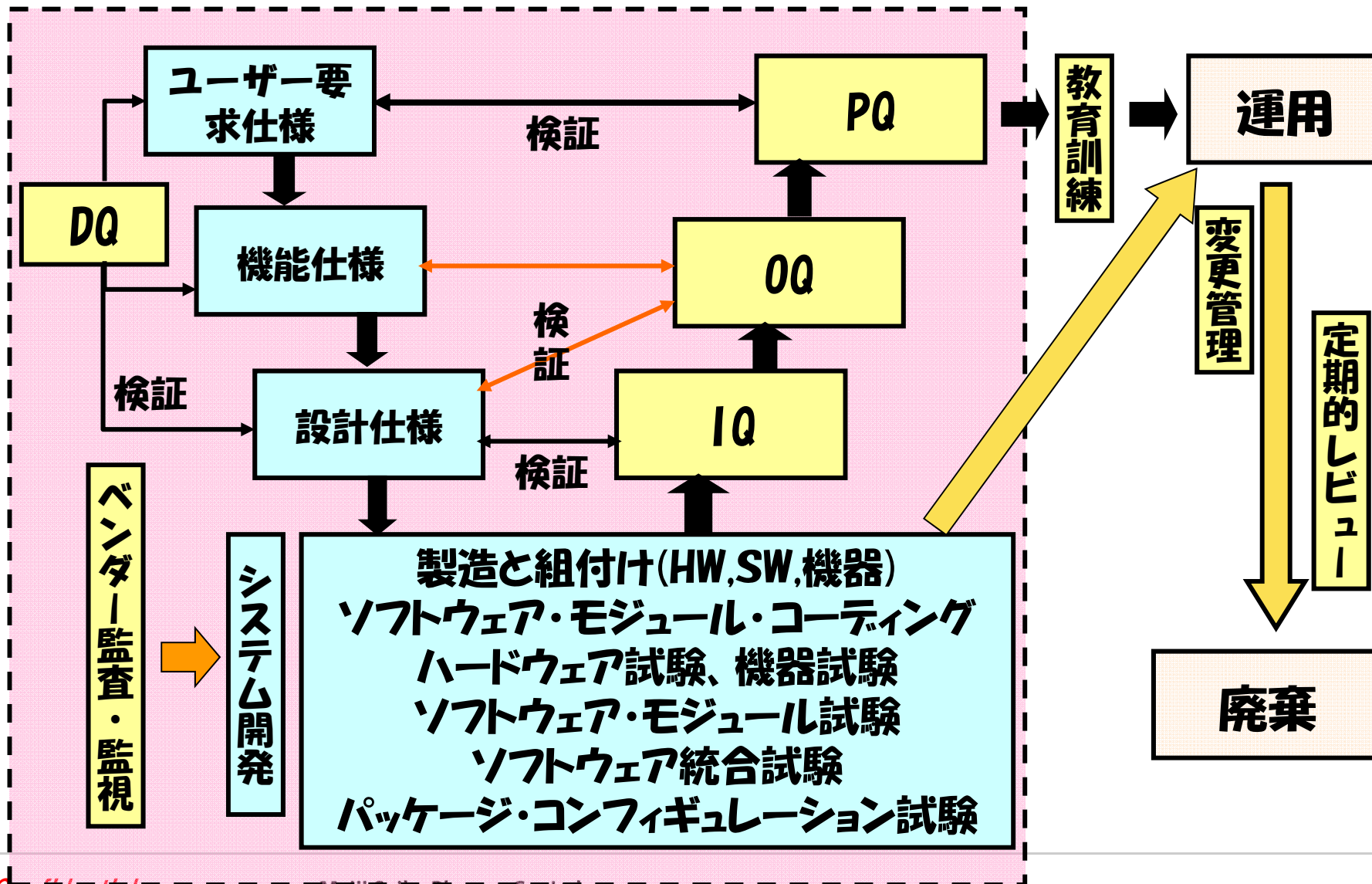
システムテスト、工場出荷テスト(FAT)、受入
れテスト(SAT)等

URS,FS,DSの具体例(自動倉庫の場合)

要求仕様 (URS)		機能仕様 (FS)		設計仕様 (DS)
棚の状態を一覧できる		必要な原材料の保存場所を特定する		原材料の保管されている棚番号を表示する
空いている棚に原材料を置き、棚番号を表示する。		保管場所までスタッカーを移動する		当該の原材料が無い場合は、「無い」ことを表示する
指定した原材料を持ってくる		スタッカーにパレットを載せる		現在のスタッカーの位置と、該当の棚の位置関係を計算する
.....			該当の棚までスタッカーを移動する
.....	

システム開発の流れ

正しく開発、 正しく検証、 正しく運用



DQでの確認事項目

機能仕様 (FS)、設計仕様 (DS) がユーザー要求仕様 (URS) に合致していることを確認する。

(URS、FS、DS文書間のトレーサビリティが可能であること、
文書間の整合性がとれていること、
レビューが規定どおり実施されていること等を確認)

具体的確認事項

- URSのレビュー、承認が適切に行われていること。
- FSのレビュー、承認が適切に行われていること、及びURSとのトレーサビリティが確保されていること。
- DSのレビュー、承認が適切に行われていること、及びFSとのトレーサビリティが確保されていること。

トリーサビリティーマトリックスの活用

最近ではデザインレビューの考え方も

トレーサビリティ・マトリクスの例(MES)

要求仕様書	機能／項目の記述	GMP	他の影響	機能仕様書	設計仕様書	FAT	SAT	IQ	OQ
3.2	製造室環境データ(温度、湿度、差圧)を取込み、記録する。	有	無	5.3	7.1	6.1	3.2	2.1	7.1
5.1	製造室の室圧を常時陰圧となるよう制御する。	有	衛生	2.2	9.2	該当せず	4.5	2.1	8.1
9.2	ディスプレイのサイズは19”とする。	無	無	8.2	9.3	該当せず	該当せず	4.2	該当せず
10.2	槽が加圧されている場合には警告灯を点灯する。	無	安全	9.2	10.2	7.2	8.3	3.1	9.1
11.2	液温が設定値を超えている場合には排液しない。	無	環境	2.3	9.3	4.5	4.6	3.1	8.3

IQでの確認事項(システム部分)

ハードウェアが仕様どおりの環境に設置されていること、ソフトウェアが計画に従ってインストールされていることを確認する。

確認項目

<サーバー、クライアント>

- ハードウェアの機種、仕様、製造番号、構成の確認
- 設置環境の確認、通信パラメータ設定の確認
- ソフトウェアOS及びバージョンの確認
- アプリケーションソフトウェアリストとバージョン確認
- ソフトウェアインストール記録確認
- 電源投入とOS起動、シャットダウンの確認

0Qでの確認事項(システム部分)

システムのハードウェア及びソフトウェアが、FS、DSで規定した通りに動作することを検証・確認する。

確認項目

<サーバーのシステム運用>

- システムの起動手順の確認
- シャットダウン手順の確認
- セキュリティ及びアクセス手順の確認
- 印刷、通信機能の確認
- バックアップ及びリカバリ機能の確認
- 運行管理機能の確認
- 停電時のサーバーの復旧機能確認
- 開発オブジェクトの移送確認

<クライアントのシステム運用>

- システムへのログインの確認
- 印刷機能の確認

<業務におけるシステム機能>

- データ登録・変更・照会結果の確認
- 画面表示結果の確認
- 帳票出力結果の確認
- インタフェース処理結果の確認
- その他FSに規定した機能の確認

PQでの確認事項(システム部分)

システム全体がURSで規定した通りの機能及び性能を実現していることを検証・確認する。

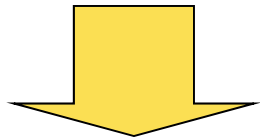
確認項目

- **PQを実施する環境の確認**
- **URSに基づくシステム機能の確認**
- **障害発生時を想定した処理手続きの確認**
- **画面の応答時間の確認**
- **本番相当データボリュームによるバッチ処理時間の確認**

コンピュータ化システム

コンピュータ化システム：
コンピュータシステムで統合された設備、製造工程、
業務プロセス

= コンピュータ + 設備・機械 + 手順(SOP) + 作業者(教育
訓練) + 変更管理 + 保守点検 + バックアップ + ...

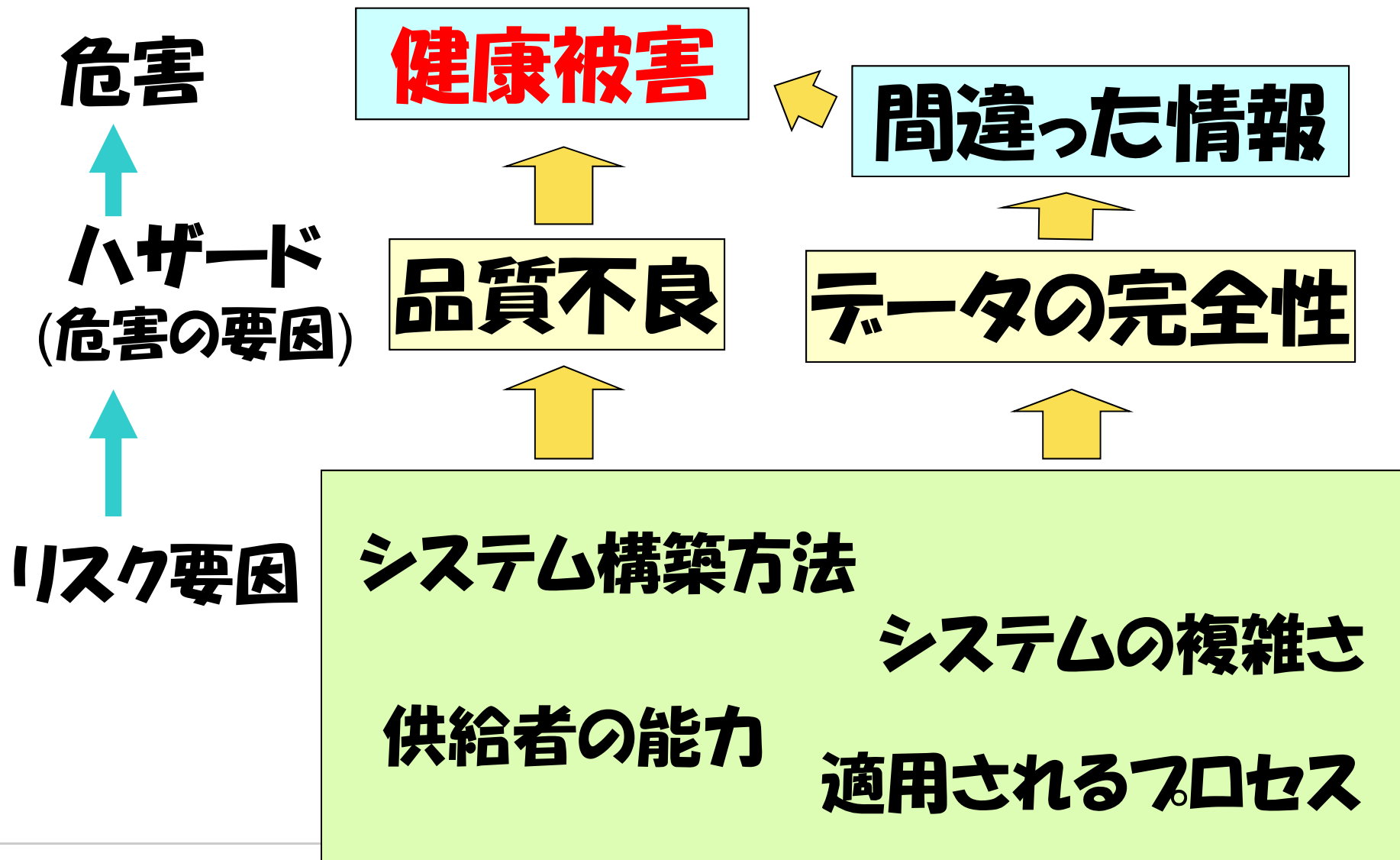


正しく運用するためには業務プロセスも
含めて保証する必要がある。

これら全てのプロセスがバリテーションの対象となる (PQ/PV)

⇒ コンピュータ化システムバリテーション

コンピュータ化システムにおけるリスク要因



コンピュータ化システムのリスク要因

- システム構築方法によるリスク
- 供給者の能力に依存するリスク
 - 品質保証体制
 - システム、パッケージの実績
- システムの複雑さによるリスク
 - 表計算ソフト上のマクロプログラム
 - MESなどの総合管理システム
- プロセス(製品)由来のリスク
 - 無菌性保証に関するプロセス
 - 経口固形製剤に関するプロセス
 - 小分け包装工程に関するプロセス

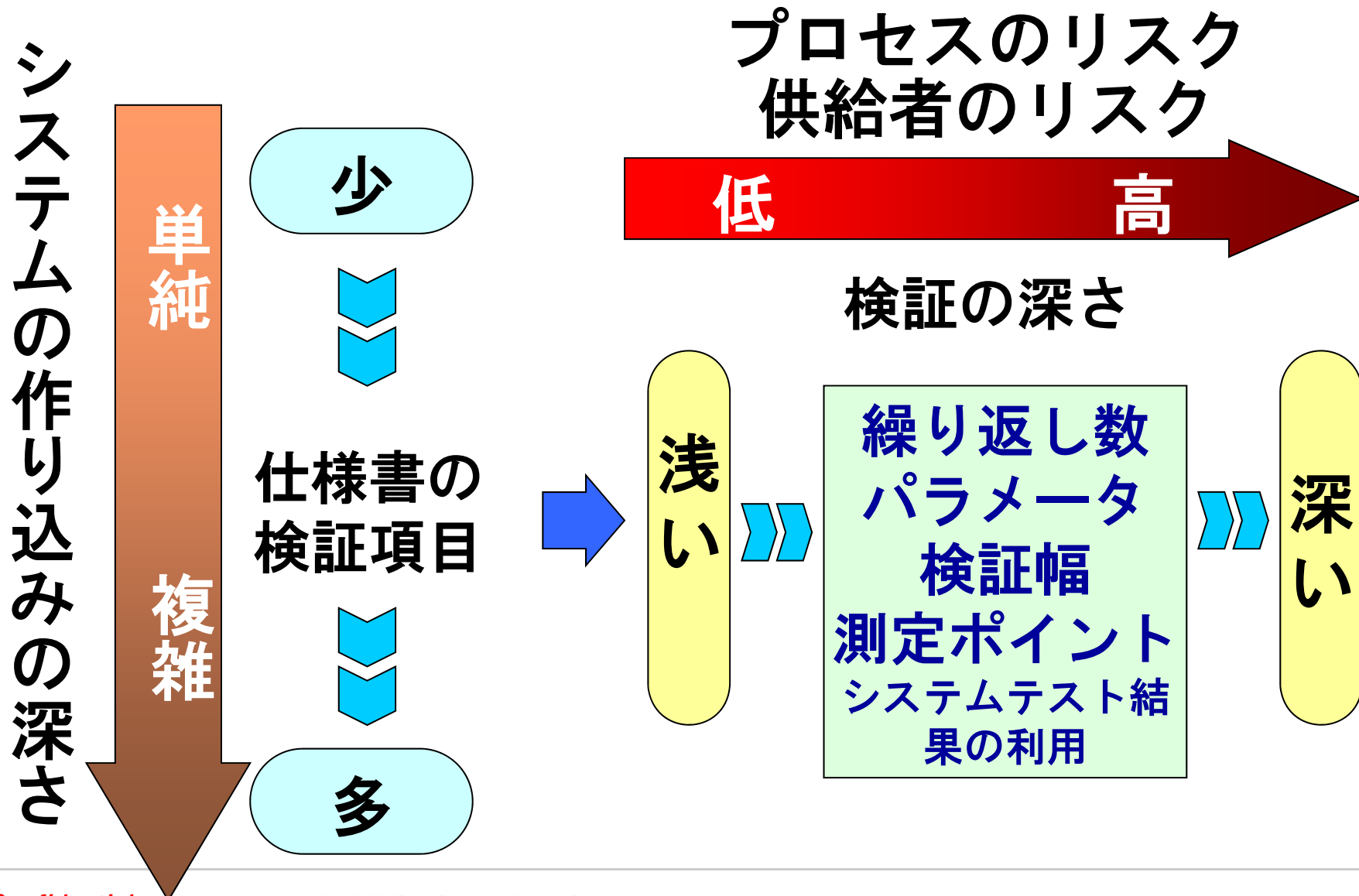
カテゴリ分類

供給者アセスメント

リスクアセスメント

リスクアセスメント

リスクアセスメントに基づく検証方法



本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. **コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要**
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

ガイドライン制定の経緯

- 「コンピュータ等使用医薬品等適正管理ガイドライン」(平成4年2月21日 厚生省監視指導課長)
 - どちらかというところエンジニアの視点で作られている
 - GMP施行通知(平成17年薬食監麻発第0330001号)で廃止
- 日本においてCSVに関する正式な基準がない状況
 - 台湾当局などからの指摘
- 「GMP事例集(2003年版)」で暫定的に復活

廃止の理由は不明
通常は制定と同時

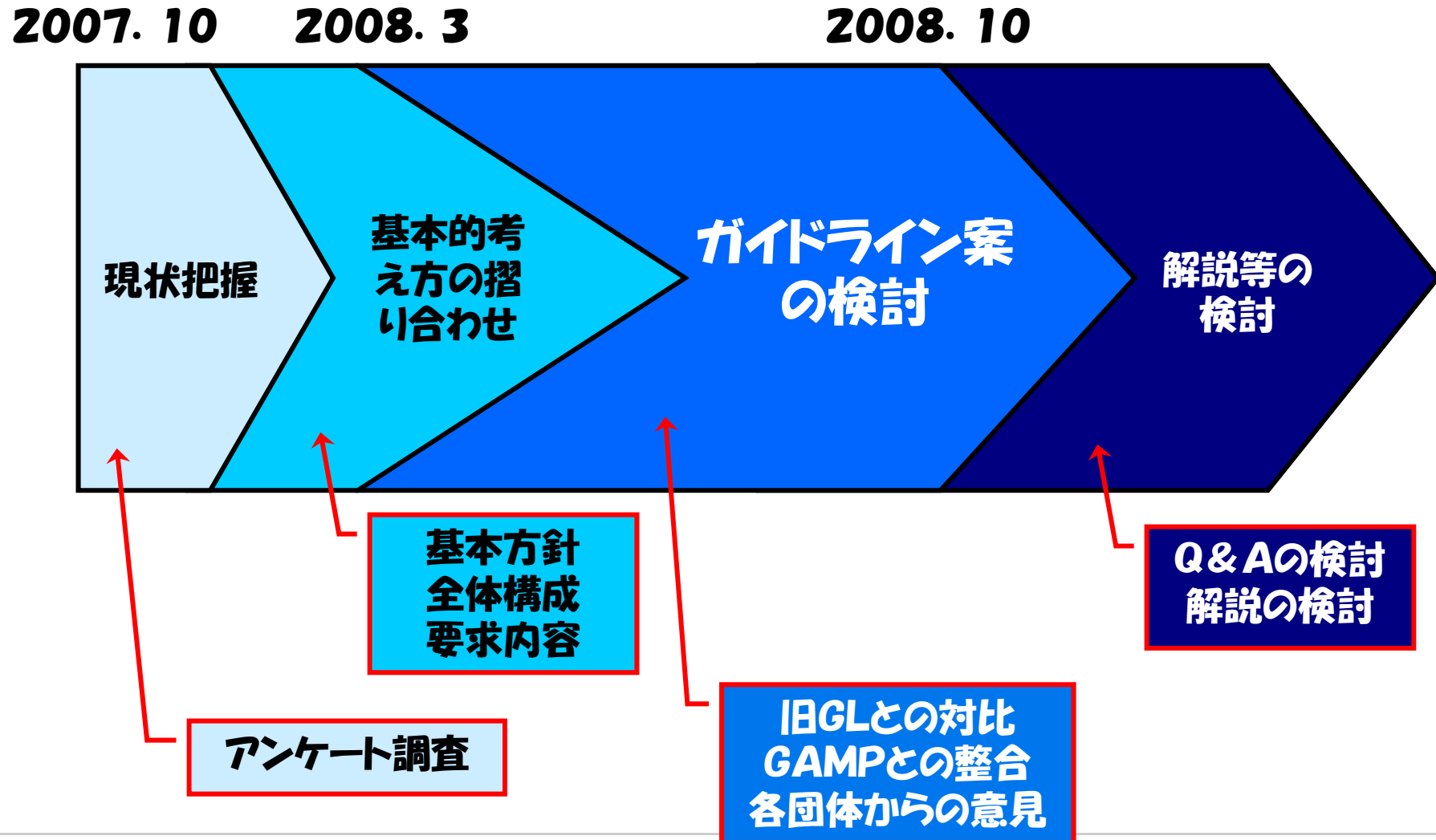
事例集GMP20-12

コンピュータ・システムを製造管理及び品質管理のために開発及び利用するのであれば、コンピュータシステムバリテーション(CSV)は必要である。従来、以下のガイドラインによることとされていたが、コンピュータ・システムの進歩を考慮し、見直しを行っているところである。新たなガイドラインが発出されるまでの間は、従来通り、以下のガイドラインを参考とすること。

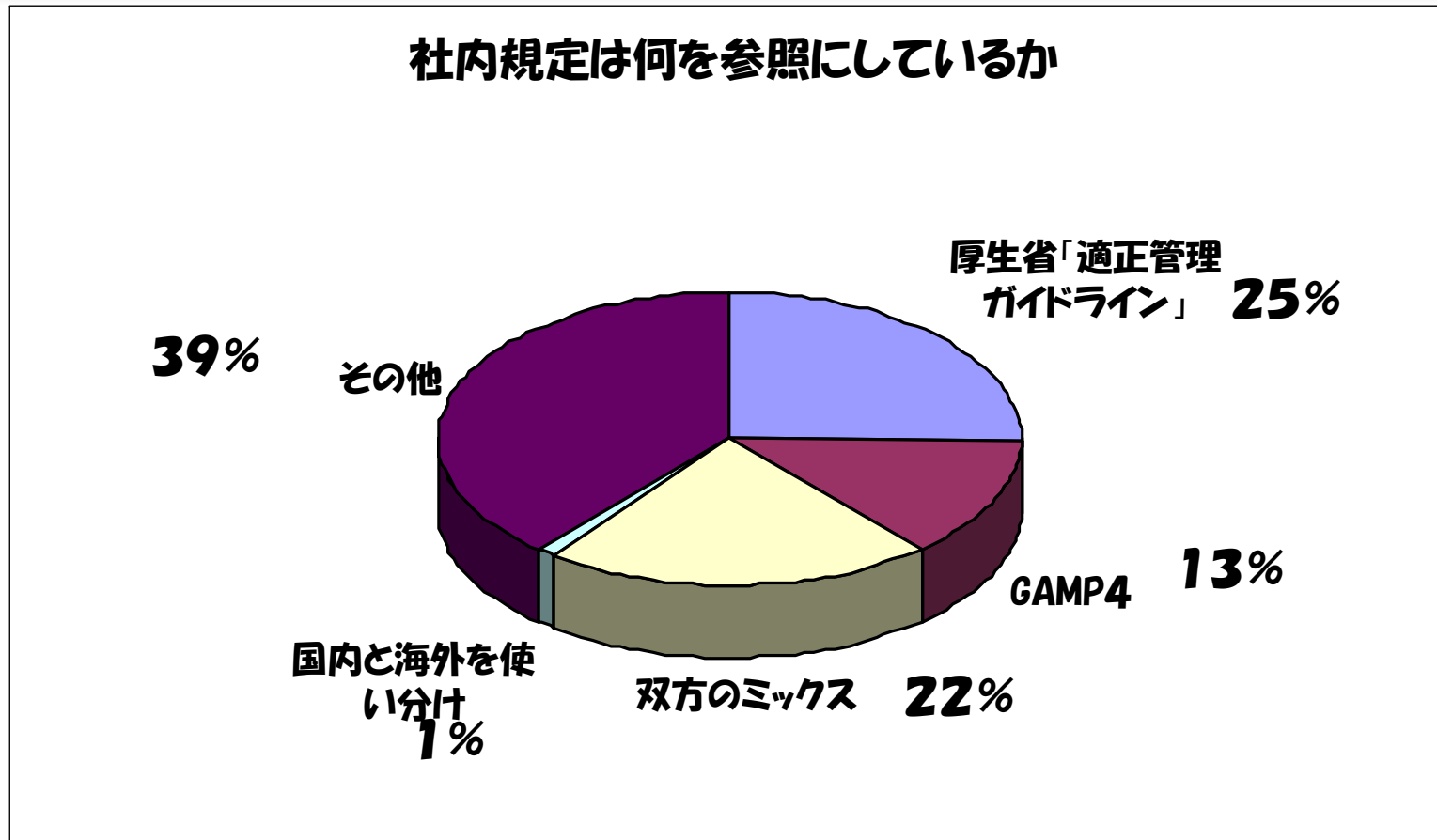
国の基準の提示としてはイレギュラーで、あくまでも暫定的な復活

検討は始まっていなかった

新ガイドライン作成の流れ



アンケート調査



- 結論
 - GAMPとの整合を意識
 - 旧のガイドラインも尊重する

詳細はPHARM TECH JAPAN (2008年4月号参照)

検討にあたっての基本的な考え方

- 企業や製造所の規模に係わらず実現可能なものとする。これらの要求事項については必須事項とする。
- 各要求事項とGAMPとの関連を明確にし、欧米からの査察に対応する場合の追加の要求事項を速やかに取り入れられるものとする。
- CSVをGQP・GMPのシステムと融合させる
- リスクに応じた検証内容
- 用語等は、国際的な調和を図る

コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの構成

1. 総則 2. 適用の範囲

3. コンピュータ化システム管理規定

運用管理基準書

4. 開発業務

5. 検証業務

6. 運用管理業務

開発計画書の作成

要求仕様書の作成

システムアセスメント

機能仕様書の作成

設計仕様書の作成

プログラムの作成・プログラムテスト

システムテスト

受入試験

バリデーション計画書の作成

設計時適格性評価(DQ)

据付時適格性評価(IQ)

運転時適格性評価(OQ)

性能適格性評価(PQ)

バリデーション報告書の作成

標準操作手順書の作成

保守点検・セキュリティ管理

バックアップ・リストア

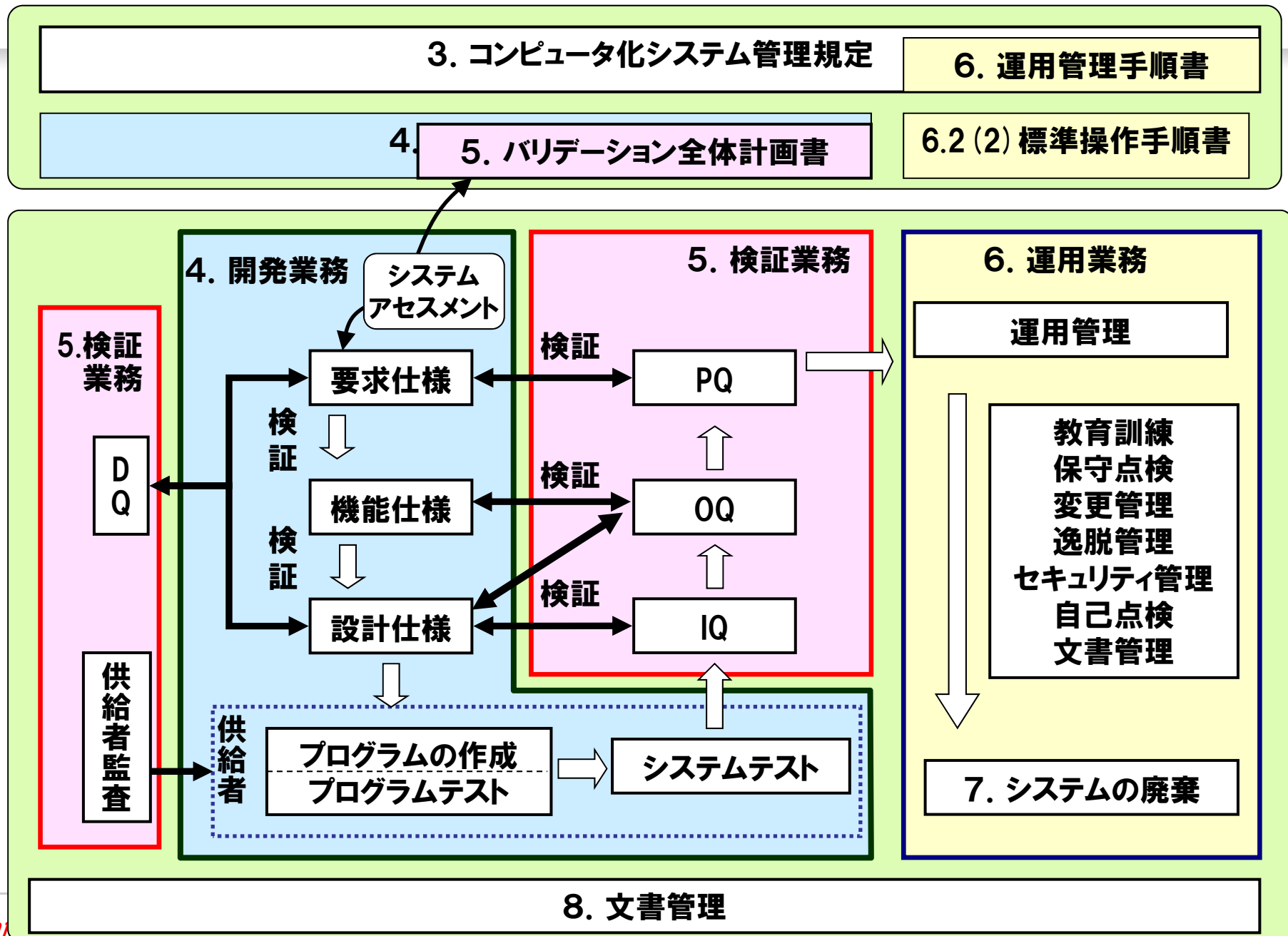
変更・逸脱の管理

教育訓練

自己点検

コンピュータシステムの廃棄

コンピュータ化システム適正管理ガイドラインのライフサイクルモデル



1. 総則 1.1 目的(要約)

- ・このガイドラインは、「GMP省令」の適用を受ける医薬品又は医薬部外品を製造販売する製造販売業者又は製造する製造業者等(以下「製造販売業者等」)が、
 - ・「GQP省令」及び「GMP省令」に基づく業務を行うためのコンピュータ化システムについて、これを開発する際に必要な事項、これを検証するバリデーションに関する事項及び運用管理に関する遵守事項(バリデートされた状態の維持や廃棄に関する事項等)を定め、GQP省令及びGMP省令の適正な実施の確保を図ることを目的とする。
 - ・このガイドラインに示した管理方法は標準的な例を示したものであり、これに代わる方法で、それが同等又はそれ以上の目的を達成できるものである場合には、その方法を用いても差し支えない。
- ・コンピュータ化システムの開発から、検証、運用管理及び廃棄までの流れを総合してコンピュータ化システムのライフサイクルという。

1.1 目的（本ガイドラインが適用される業務範囲）

	医薬品	医薬部外品		化粧品
		GMP対象の医薬部外品	それ以外	
GQP省令の適用範囲	適用	適用		
GMP省令の適用範囲	適用	適用		

GMP適合性調査の対象とされている**外部検査機関**については、製造業者等には該当しないが、GMP省令への適合が求められる業務に利用するコンピュータ化システムの管理においては、本ガイドラインの遵守が必要となる。

1.2 コンピュータ化システムの取扱い(要約)

- このガイドラインは、GQP省令やGMP省令における組織・役割に応じた表現を用いていないが、製造販売業者等において組織の形態や該当するシステムの範囲を考慮して**各々の組織・役割に応じた責任と権限を「コンピュータ化システムの開発、検証及び運用管理に関する文書」の中に明確にすることが必要である。**
- また、このガイドラインの対象となるコンピュータ化システムで「ER/ES指針」及び「GMP施行通知 (H17.3.30)」第3章第3 35. 「その他(電磁的記録等について)」の**適用を受けるシステムは、これらの要件を備える必要がある。**
- なお、このガイドラインの施行日以前に開発又は運用が開始されているシステムであって、「コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン」に示された方法又はそれに代わる**適切な方法で開発、検証及び運用等が行われていないシステム**については、当該システムの適格性を確認する必要がある。

ソフトウェアのカテゴリー分類(1)

カテゴリ		内容	システムの例
1	基盤ソフト	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・OS ・データベースエンジン ・プログラム言語 ・統計管理パッケージ
2		このカテゴリは設定しない	GAMP5に整合させた
3	構成していないソフトウェア	<p>商業ベースで販売されている既製のソフトウェア(業務プロセスに合わせて構成していないもの)。(実行時のパラメータの入力等は本カテゴリに含まれる)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・パッケージソフトウェア ・既製のラダーロジック(PLC) ・既製のファームウェアアプリケーション ・既製の製造設備、分析機器、製造支援設備、及びそれらに搭載されたシステム

ソフトウェアのカテゴリー分類(2)

カテゴリ		内容	システムの例
4	構成したソフトウェア	<ul style="list-style-type: none"> ・ユーザの業務プロセスに合わせて構成したソフトウェア (マクロ等を含む) 	<ul style="list-style-type: none"> ・LIMS ・データ収集システム ・SCADA ・ERP ・MRPII ・DCS ・EDMS(文書管理システム) ・倉庫管理システム ・表計算(テンプレート等)
5	カスタムソフトウェア	<ul style="list-style-type: none"> ・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 (マクロ等を含む) ・コードを変更したプログラム 	<ul style="list-style-type: none"> ・ITアプリケーション ・プロセスアプリケーション ・カスタムラダーロジック(PLC) ・カスタムファームウェア ・表計算(マクロ)

カテゴリ分類表(抜粋)

カテゴリ		リスク評価	台帳登録	供給者監査	CSV計画・報告	DQ	IQ	OQ	PQ	運用手順	文書管理
1	基盤ソフト	◎	◎	—	1	—	◎2	1	1	1	1
3	構成していないソフトウェア	◎	◎	△	◎	—	●2	●	●	●	◎
	単独のシステム	◎	◎	△	◎	—	◎2	—	◎	◎	◎
4	構成したソフトウェア	◎	◎	○	◎	—	◎	○	◎	◎	◎
5	カスタムソフトウェア	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

◎:必須 ○:リスクアセスメントの結果による(基本的には必要)、

△:リスクアセスメントの結果による(基本的には省略)、—:省略可能

●設備に合わせてシステムの的確性を確認、単純なシステムは校正で代用可

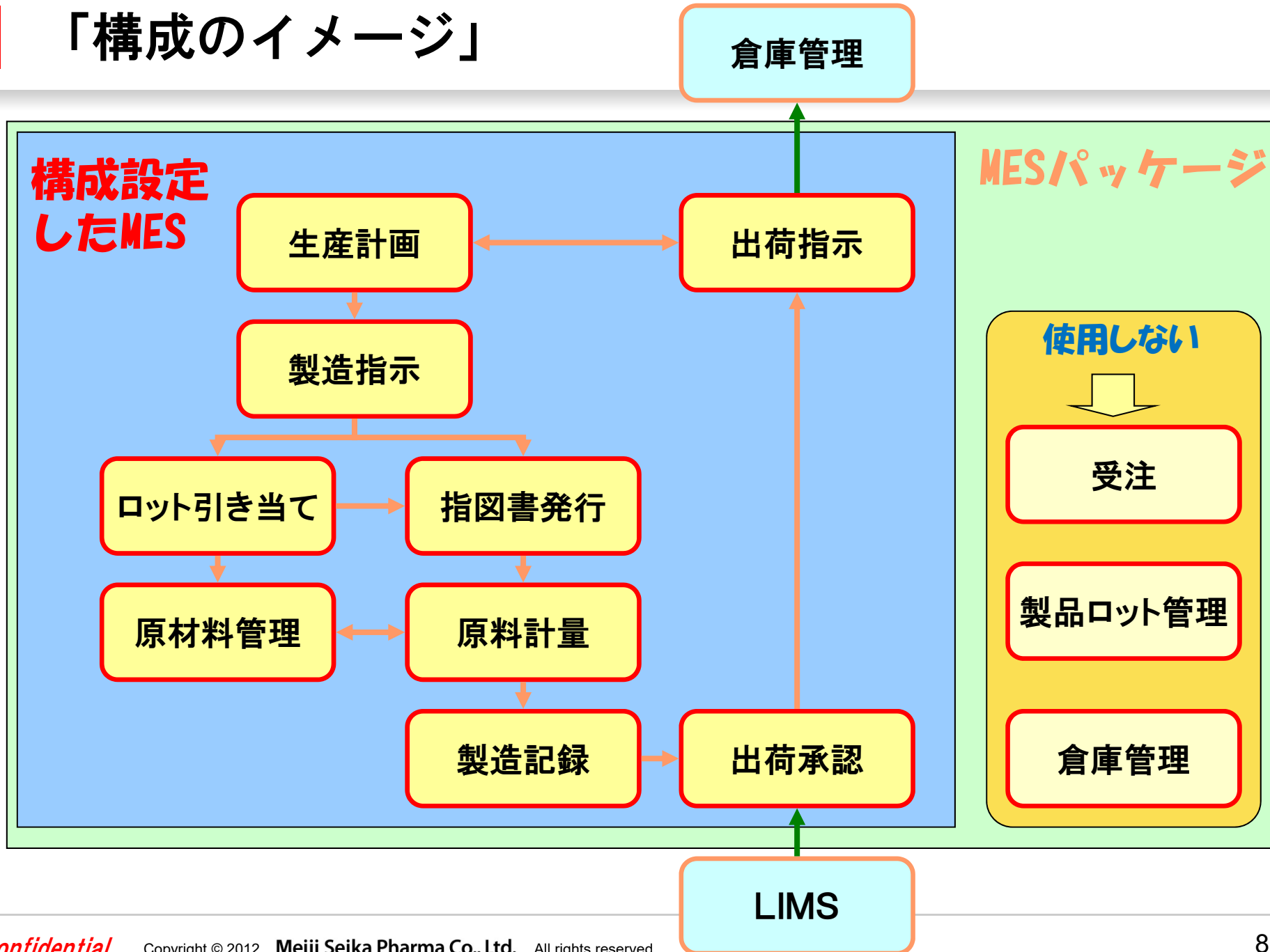
*1アプリケーションに合わせて作成、実施

*2設置の確認、バージョン・製造番号の記録

「構成」のイメージ



「構成のイメージ」



2. 適用の範囲(要約)

このガイドラインの対象となるコンピュータ化システムの例として、
以下が考えられる。

- (1) 市場への出荷の可否の決定に係るシステム、
 - (2) 製造指図書、製造に関する記録等を作成するシステム
 - (3) 製造工程の制御・管理システム
 - (4) 原材料・製品(含中間製品)の保管、出納等のシステム
 - (5) 品質試験に用いる機器を制御・管理するシステム
 - (6) 品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造支援設備・施設を
制御・管理するためのシステム
 - (7) 文書(手順書、品質標準書、製品標準書等)を作成、承認、保存
管理するためのシステム
- 及び(1)～(7)の記録、管理データ等を保存管理するためのシステム

※既に品質イベント管理システム、教育訓練管理システム等がない

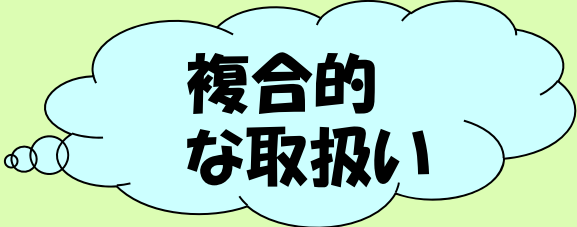
3. コンピュータ化システム管理規定

作成の目的

- 企業(製造所)のコンピュータ管理に関するポリシーを明らかにする
- 担当者によるばらつきを排除し、可能な限り統一された取組みとする

作成の方法

- 全社で統一した文書として制定
- 個々の事業所で個別に制定



複合的
な取扱い

部門や事業所単位で制定する場合は以下に留意

- ・部門間での基本的取扱いの整合性の確保
- ・部門間での役割分担と連携の方法についての記載

「コンピュータ化システム管理規定」の記載事項

(1) コンピュータ化システムの開発、検証及び運用管理に関する基本方針

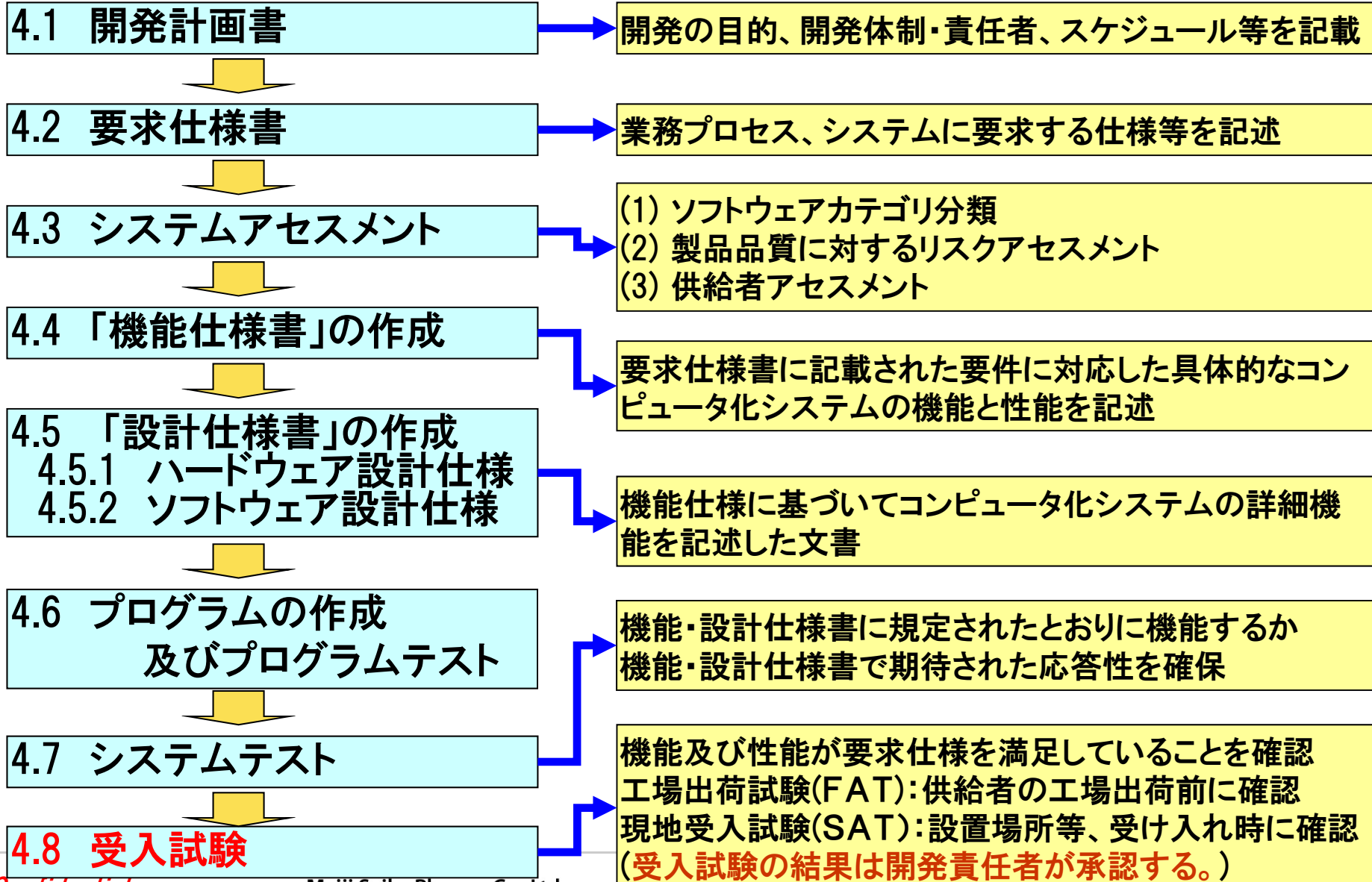
- ① 目的
- ② 適用範囲
- ③ システム台帳の作成
- ④ 基本的な考え方
 - ・ソフトウェアのカテゴリ分類
 - ・製品品質に対するリスクアセスメント
 - ・供給者アセスメント
 - ・開発、検証及び運用段階で実施すべき項目等
 - ・コンピュータシステムの廃棄に関する事項

(2) 開発業務、検証業務及び運用管理業務における責任体制と役割

(3) 開発業務、検証業務及び運用管理業務で作成すべき文書及びその管理方法

(4) 開発業務、検証業務及び運用管理業務の業務完了の確認及び承認の手続き

4. 開発業務



4.3 システムアセスメントの実施

開発責任者は、開発、検証及び運用の各段階にて実施すべきそれぞれの内容を定めるために、コンピュータ化システム管理規定に基づき、原則として以下の事項を実施する。

- (1) ソフトウェアカテゴリ分類
- (2) 製品品質に対するリスクアセスメント
- (3) 供給者アセスメント

システムアセスメントの計画及び結果の反映

文書化及び承認

リスクアセスメントの複雑さや、その影響の範囲等を考慮して適切な方法を選択する。

(例えば)比較的簡単なシステム

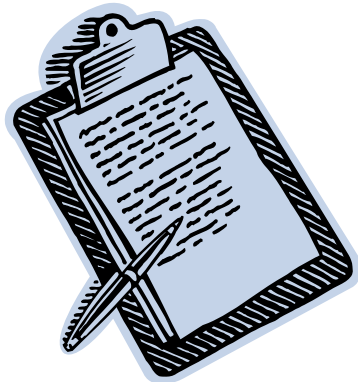
アセスメント計画: 開発計画書の適切な項に記載

アセスメント結果: 仕様書やバリデーション計画書等に、計画の設定根拠として記載

⇒敢えて本GLでは文書の作成まで規定されていない

(※)システムアセスメントの結果を受けて開発計画を変更する場合、適切な変更管理の下で開発計画書を改定する。

4.8 受入試験



供給者の工場出荷前に
機能及び性能を確認する
工場出荷試験(**FAT**)

必要に
応じて
実施



システム設置場所等にお
ける受け入れ時に機能及
び性能を確認する
現地受入試験(**SAT**)

実施:**供給者** 報告書の承認:**開発責任者**

FAT, SATは**OQの一部として引用**できる場合がある(後述)

96

5. 検証業務(バリデーション計画書)

5.1 バリデーションの全体計画に関する文書の作成

(1) 目的

(2) システム概要

(3) 責任体制と役割

① 組織

② 検証責任者

(4) 適用する法規制等

(5) バリデーション方針

① バリデーションの範囲及びバリデーションとして実施すべき項目等

(6) スケジュール

(7) バリデーション実施時の変更・逸脱の管理に関する手順

5. 検証業務の流れ

5.1 バリデーション計画書



5.2 設計時適格性評価(DQ)

5.2.1 DQ計画書

5.2.2 DQの実施

5.2.3 DQ報告書

要求事項が、機能仕様書、設計仕様書に正しく反映されていることを確認



5.3 据付時適格性評価(IQ)

5.3.1 IQ計画書

5.3.2 IQの実施

5.3.3 IQ報告書

要求仕様等に記載されたとおりに据え付けられ、ソフトウェアがインストールされたことを確認



5.4 運転時適格性評価(OQ)

5.4.1 OQ計画書

5.4.2 OQの実施

5.4.3 OQ報告書

稼働時と同等の環境(負荷)下において、機能仕様を示された運転範囲で意図した機能と性能を発揮することを確認



5.5 性能適格性評価(PQ)

5.5.1 PQ計画書

5.5.2 PQの実施

5.5.3 PQ報告書

稼働時において、要求仕様通りに機能し、性能を発揮して運転できることを確認



5.7 バリデーション報告書

5.6 適格性評価の一部省略と引用

➤ 運転時適格性評価(OQ)の省略

検証内容、環境・条件などがPQと差がない場合

➤ 適格性評価へのFAT,SAT等の結果の引用

確認の方法及び記録が検証責任者によって適切と認められる場合

FAT・SATの結果は引用できる場合が多い。結果を引用するには、そのテストが**適格性評価と同レベルで品質保証**されていることを検証責任者が承認する。

重複を排除し、**スケラブルな検証**が可能となった

運用管理業務

運用管理業務とは

- コンピュータ化システムの運用開始後、コンピュータ化システムのバリデートされた状態を維持し、要求仕様に記載された要件に基づいて適正に稼働させるための業務。

6.1 運用管理に関する文書の作成



運用管理基準書

運用管理の方針・手順
を書いた文書

他の文書名を
用いても良い

3の管理規定とあわせて
システム管理基準とする
ことも一案

- 運用に関する責任体制と役割
- コンピュータ化システムの操作
- 保守点検管理
- セキュリティ管理
- バックアップ及びリストア
- 変更の管理
- 逸脱(システムトラブル)の管理
- 担当者の教育訓練
- 自己点検

6.3 保守点検事項の実施

外部の専門業者に保守管理を委託する場合

Q&A 問5

「2.適用の範囲」に「このガイドラインは、コンピュータ化システムを使用してGQP省令及びGMP省令が適用される業務を行う製造販売業者等に適用する。」とされているが、開発業務や運用業務等を外部の専門業者に委託する場合、このガイドラインの適用は受けないのか。

製造販売業者等が外部の供給者に開発業務や運用業務を委託する場合、このガイドラインに基づき供給者に適切に業務を行わせなければならない。また、外部の供給者においては、適切な品質保証のシステムのもとで委託された業務が遂行される必要がある。また、これらを確実にするために、業務委託契約等で、これらの事項について取決めを締結することが望ましい。

6.4 セキュリティ管理の実施

アクセス制限

不正アクセスを防止するためのログイン権限の設定等

識別構成要素 (ID+PW, 指紋、静脈等の生体認証)

PWの定期的な変更、流出防止、異動時の管理等

立入制限

等 サーバー室のようなハードウェア設置場所の施錠や入退室記録

セキュリティ管理に関する記録

上記の管理記録を保管すること



6.5 バックアップ及びリストア

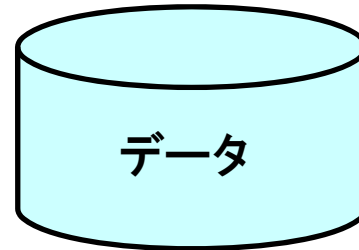


バックアップ

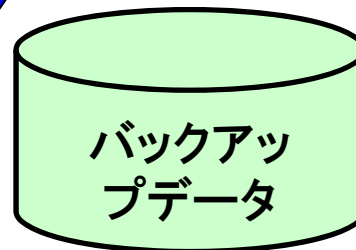
バックアップの方法

適切な記憶媒体、更新頻度、保管場所、保管期間、期間満了後の措置等

あらかじめ文書化



定期



障害復旧時

リストア

リストアの方法

更新のための手続き方法、リストア後の再開方法(確認手順)等

あらかじめ文書化



アーカイブ:外部退避

6.6 変更の管理 (手順と考え方はGMPと同様)

変更の影響を評価

必要に応じて再バリテーション

必要な手順の変更

変更内容の周知

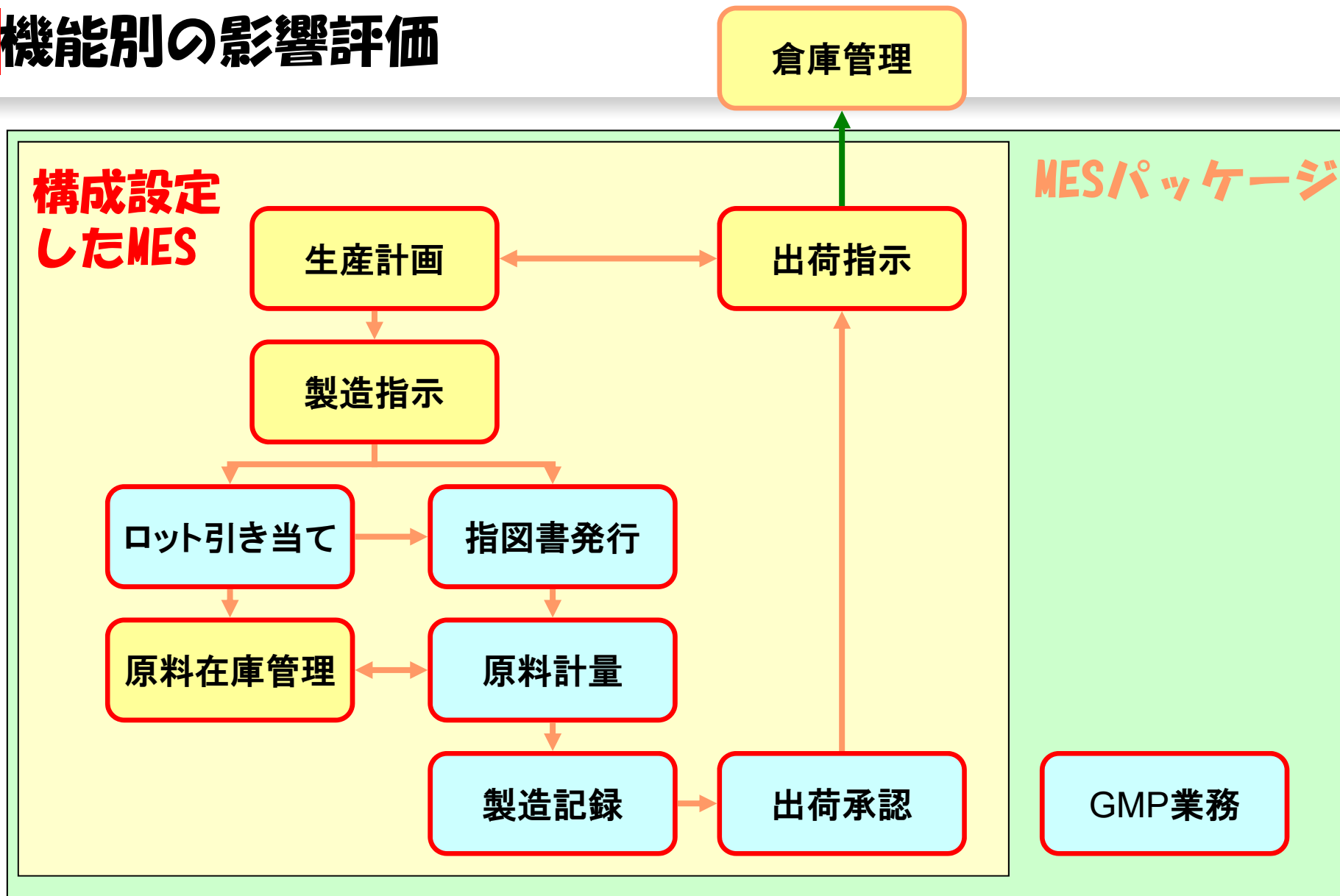
変更の記録の作成

製品品質への影響だけでなく、システム内外の他の機能への影響の調査も必要

複雑なシステムでは、トレーサビリティマトリクスがあると評価が容易になる

GMPに関するシステムの変更は、GMPにおける変更の管理を経て実施する。GQPに関するシステムの変更も、GQP上の仕組みの中で変更管理を実施。

機能別の影響評価



トレーサビリティマトリクスの活用

逸脱(システムトラブル)の管理

- (1) 影響評価と原因究明、再発防止措置
- (2) 逸脱（システムトラブル）発生後にコンピュータ化システムの運用を再開する場合には、復帰稼働が適切に行われていることを確認すること。
 - ◎予め手順を定めておく
 - ① 回復措置（データのリストアも含む）
 - ② システム停止後の再開手順及び再開時の確認事項
- (3) 逸脱管理の記録の作成と保管

7. 自己点検 と 8. システムの廃棄

7. 自己点検



コンピュータ化システムがこのガイドラインに基づき管理されていることを確認

- ・開発
- ・検証
- ・運用

8. システムの廃棄 目的: 真正性、見読性、保存性、セキュリティの維持

コンピュータシステムの廃棄計画書

- (1) 責任者及び担当者
- (2) 廃棄対象とするコンピュータシステム
- (3) データの移行に関する事項
- (4) セキュリティに関する事項
- (5) コンピュータシステムの廃棄方法
リスクアセスメント、スケジュール、具体的な廃棄の方法
- (6) 廃棄完了の判断基準



廃棄記録の作成

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
- 6. GAMP5の概要**
7. データインテグリティについて

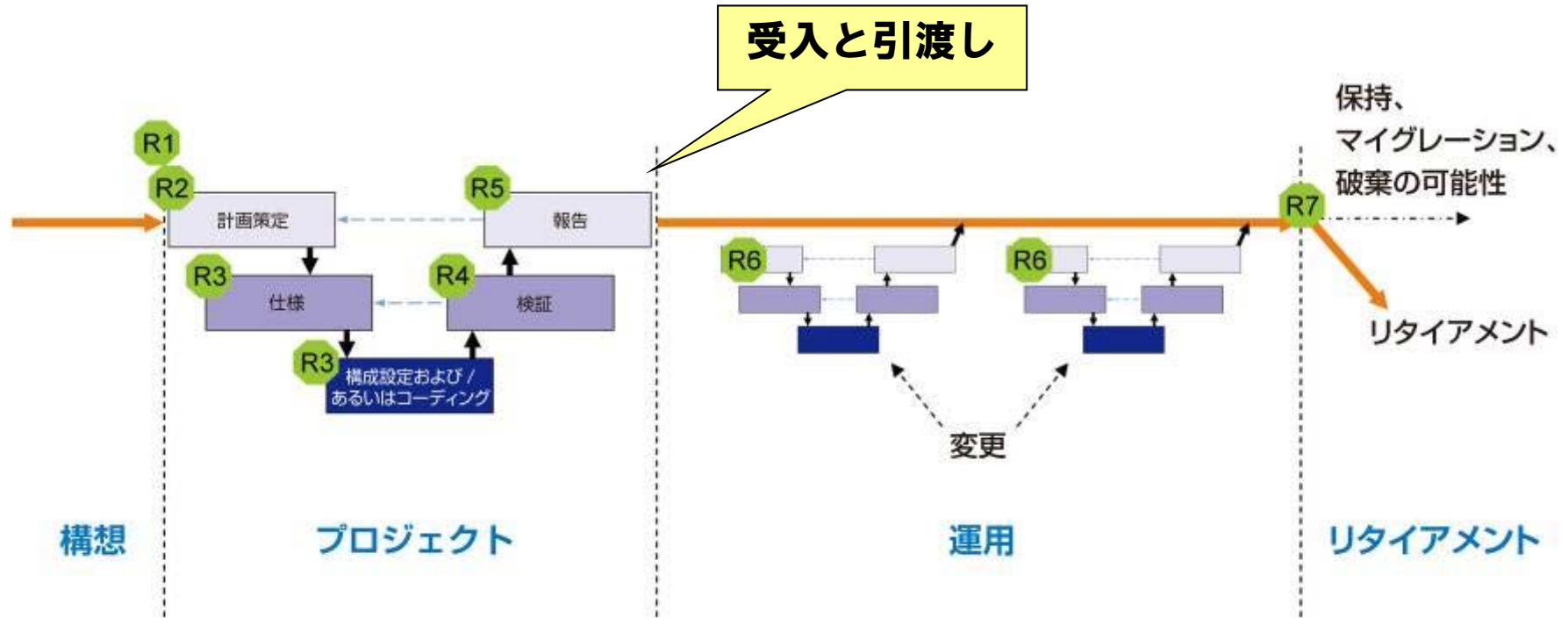
GAMP5について

(A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems)

基本的な考え方

- 患者にとって重要な側面に焦点を当てる
- 冗長な活動を避ける(エンジニアリング活動やコンピュータシステム活動の結果を結合し、活用する。)
- ユーザ(製薬企業)の意図する使用にかなうことを保証しつつ、サプライヤの活動を最大限に活用する。
- 対象分野の専門家(SME, Subject Matter Expert)と品質保証の役割の明確化
- リスク、複雑性、新規性を考慮したライフサイクルでの活動や文書作成
- 伝統的な開発モデルであるウォーターフォール型モデルは全ての場合に当てはまるわけではないことを明確化

GAMP5のライフサイクルモデル

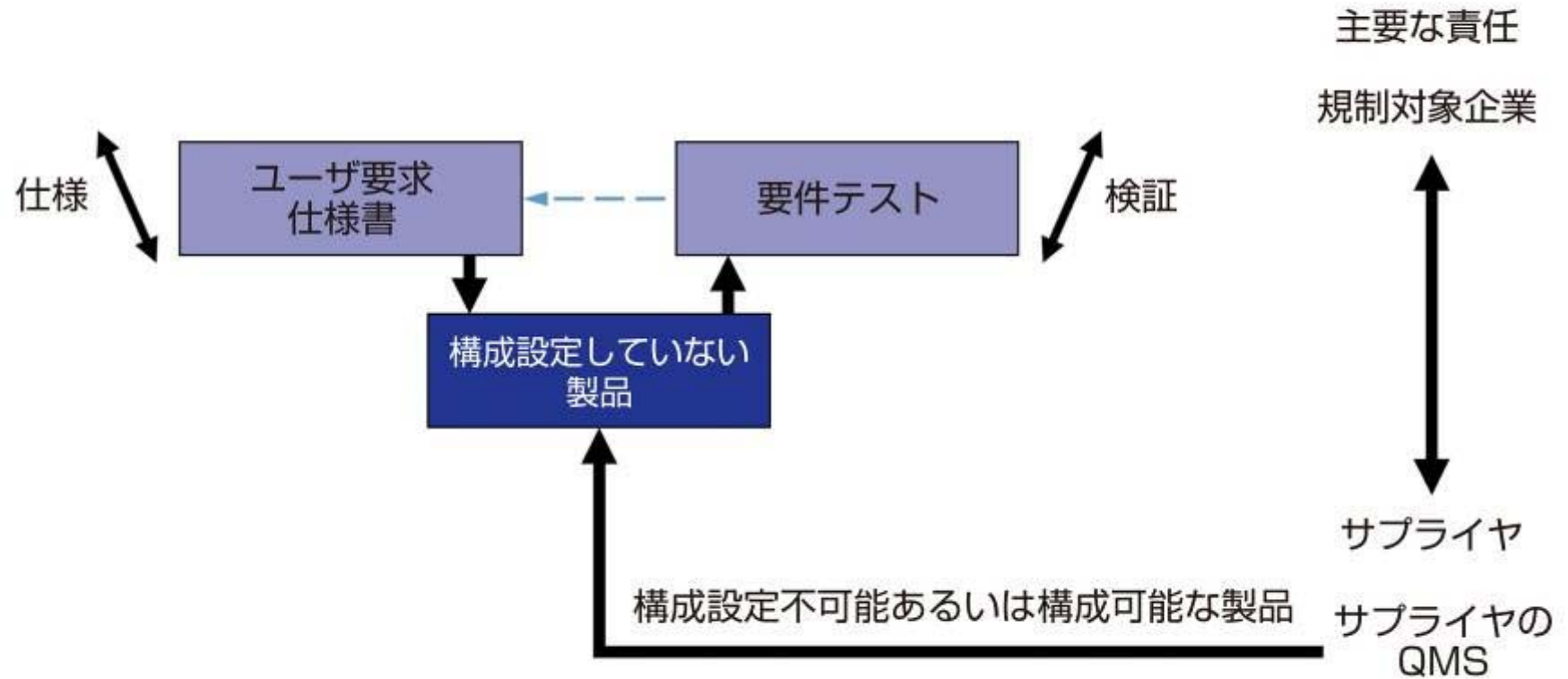


- R1 初期リスクアセスメント
- R2 計画策定におけるリスクベースの決定
- R3 機能リスクアセスメント
- R4 テスト計画策定におけるリスクベースの決定

- R5 運用時の活動計画策定におけるリスクベースの決定
- R6 変更管理における機能リスクアセスメント
- R7 システムリタイアメントの計画策定におけるリスクベースの決定

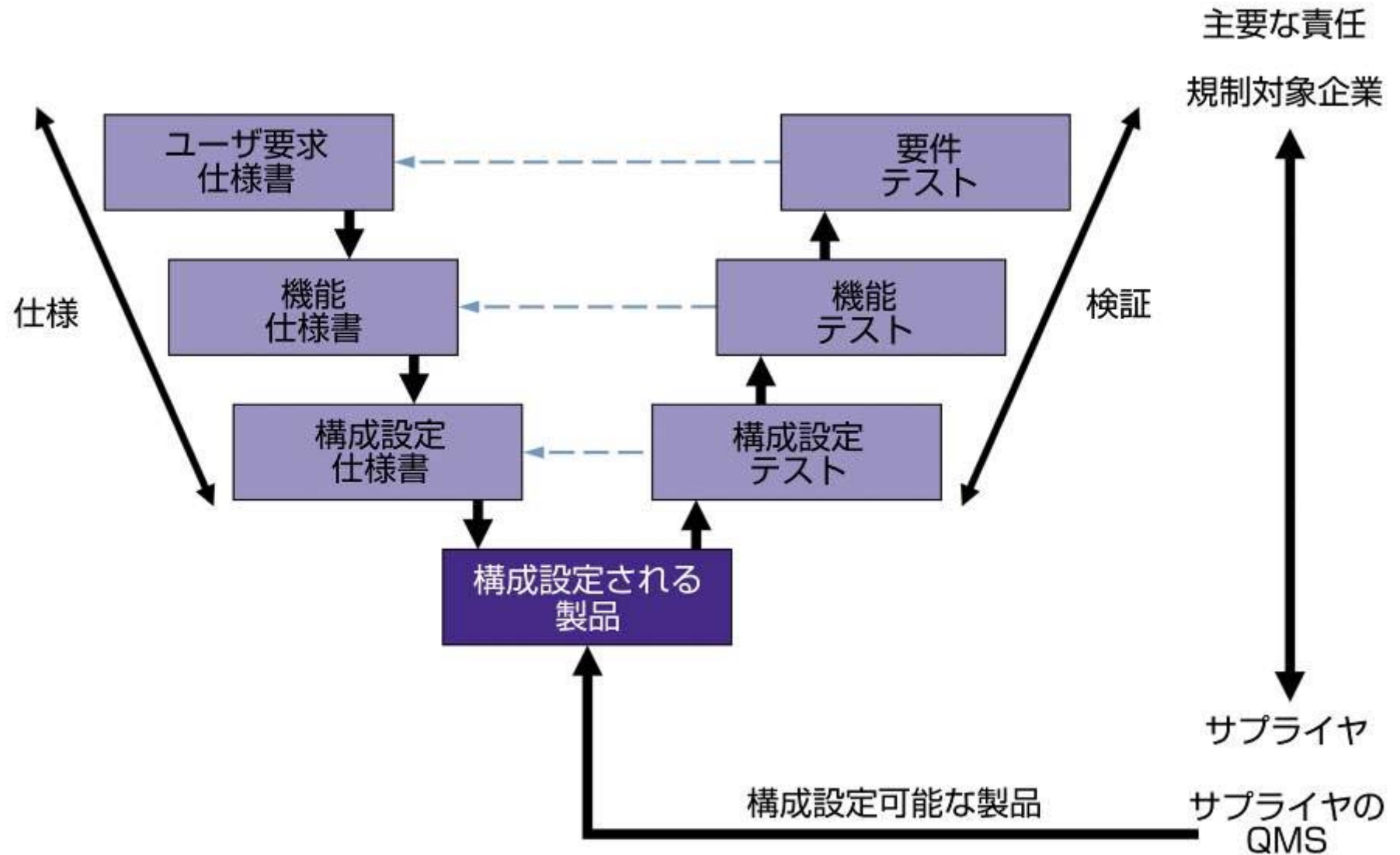
出典：図 M3.3、GAMP 5: コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ、© Copyright ISPE 2008. 無断複写・転載を禁ず。www.ISPE.org

構成設定していない製品の場合

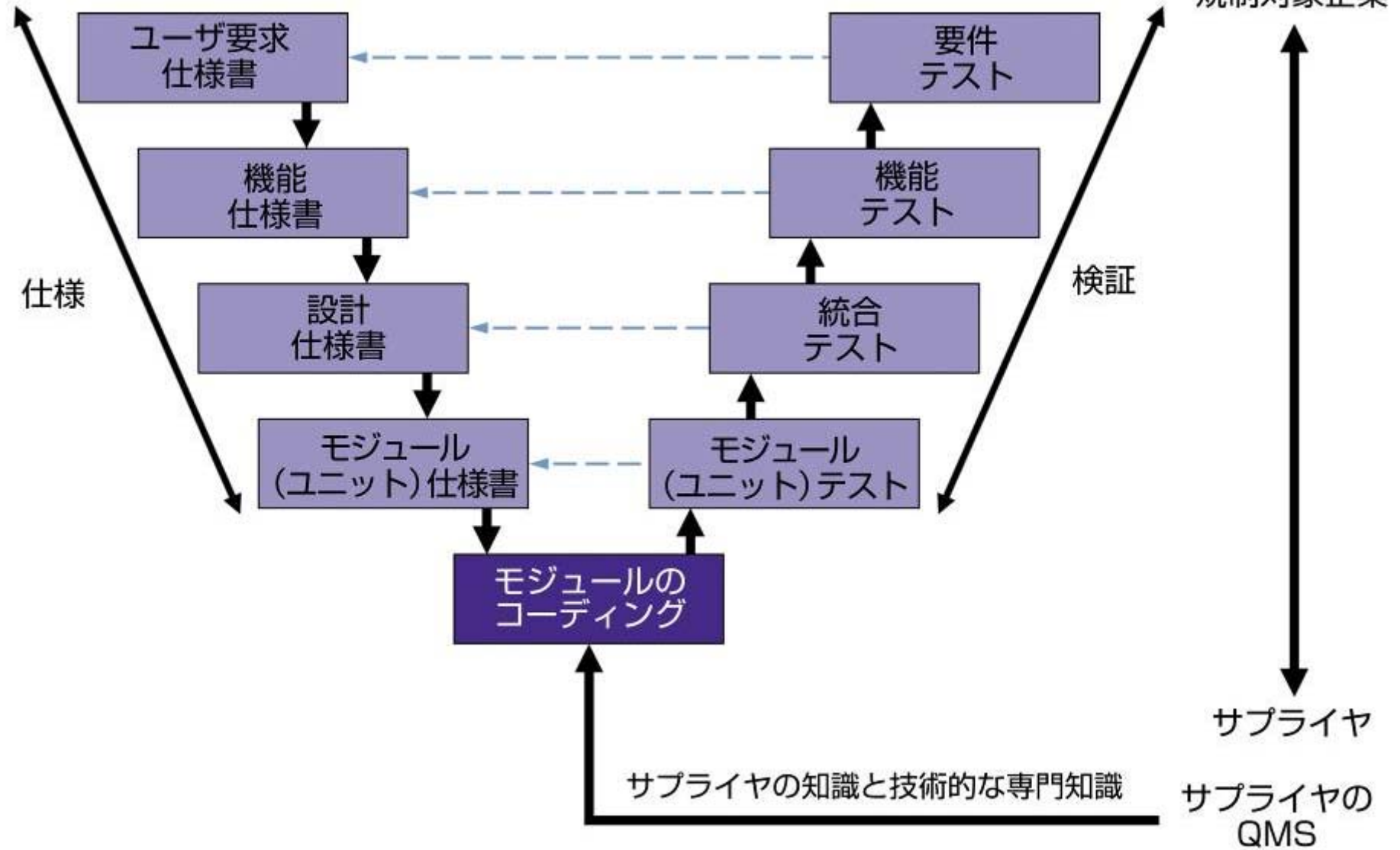


出典：図 4.2、GAMP 5: コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ、© Copyright ISPE 2008. 無断複写・転載を禁ず。www.ISPE.org

構成設定される製品の場合



モジュールコーディング(カテゴリ5)の場合



出典：図 4.4、GAMP 5: コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ、© Copyright ISPE 2008. 無断複写・転載を禁ず。www.ISPE.org

キーコンセプト

- QMSに基づくライフサイクルアプローチ
- Scaleable(なすべき事のリスクアセスメントにより程度を決めて実施)なライフサイクル活動
- プロセスと製品の理解
- 科学的なクオリティリスクマネジメント
- サプライヤ関与の活用

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

データインテグリティに関する各国のガイドライン

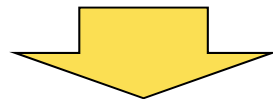
Authorities	Guidelines	Published
US FDA	Data Integrity And Compliance With CGMP Guidance For Industry (Draft Guidance)	April 2016
MHRA	MHRA GMP Data Integrity Definitions And Guidance For Industry	March 2015
MHRA	MHRA GxP Data Integrity Definitions And Guidance For Industry (Draft Version For Consultation)	July 2016
WHO	Guidance On Good Data And Record Management Practices (Draft For Comment)	September 2015
PIC/S	Good Practices For Data Management And Integrity In Regulated GMP/GDP Environments (Draft Guideline)	August 2016

I PIC/S DI Guidelineの構成

1. Document history, 2.Introduction, 3.Purpose, 4.Scope
5. Data governance system
6. Organisational influences on successful data integrity management
7. General data integrity principles and enablers
8. Specific data integrity considerations for paper-based systems
9. Specific data integrity considerations for computerised systems
(コンピュータ化システムのためのデータ完全性に関する留意点)
10. Data integrity considerations for outsourced activities
11. Regulatory actions in response to data integrity finding
12. Remediation of data integrity failures
13. Definitions, 14. Revision history

9.コンピュータ化システムのためのデータ完全性 に関する留意点の構成

- 9.1 QMSの構造とコンピュータ化システムの管理
- 9.2 コンピュータ化システムの適格性確認とバリデーション
- 9.3 コンピュータ化システムのシステムセキュリティ
- 9.4 コンピュータ化システムの監査証跡
- 9.5 コンピュータ化システムに対するデータ収集／入力
- 9.6 コンピュータ化システム内のデータレビュー
- 9.7 電子データの保存、保管、処分



データインテグリティの観点から、コンピュータ化システムに要求される事項

9.3 「システムセキュリティ」に関する事項(抜粋)

- 個々のログインIDとパスワードを設定し、ユーザー全員に割り当てる。
 - 一般ユーザーは、システムクロック、ファイル削除機能など、重要な機能にアクセスできない。
 - データの入力とコンピュータ内の記録の変更は、権限所有者のみが行う。
 - システム管理責任者は通常業務を実行するユーザーから独立しており、電子システムのデータやデータの結果に関与しない。
 - 権限所有者とそのアクセス権のリストを維持する。
- 小規模の組織の場合、指名された人をシステム管理責任者とすることは可。但しシステム管理責任者のアクセスをルーチンな業務に使用してはならない。

アクセス制限に関する要求項目の例

事項	FDA(抜粋)	MHRA(抜粋)
コンピュータへのアクセス制限	<ul style="list-style-type: none">・データの入力は承認された人だけが入力できる。・製造のパラメータや分析試験方法の変更等の権限は、データの入力等とは独立して制限されるたことが好ましい。	<ul style="list-style-type: none">・各職員にはその職務に適しており、かつその個人に属している機能のみのアクセス権限を与えること。・ユーザーアクセスレベルに関する履歴情報が利用できるよう保証すること。・システム管理者アカウントを使用する場合、固有のIDでログインし、監査証跡がその個人に帰属するようにすること。

9.4 「監査証跡」に関する事項(抜粋)

- 可能であれば、監査のためにシステム全体の事象、データの取得、削除、上書き、変更に関する業務を正しく把握できるように、**電子システムの監査証跡機能を適切に設定する。**
- 単純なシステムに適切な監査証跡がないことは認めるが、管理手順、二次的なチェックと管理など、**データの正確さを検証する別の方法を実行**しなければならない。
- システムのバリデーションの際に、監査証跡を検証する。
- リスクマネジメントの結果に基づいて監査証跡のレビュー方針とプロセスを記載したSOPを作成する。

監査証跡に関する要求項目の例

事項	FDA(抜粋)	MHRA(抜粋)
監査証跡	<ul style="list-style-type: none"> ・コンピュータが生成する。 ・タイムスタンプを持ち、電子記録の生成や変更、削除が再現できる。 ・誰が、何を、何時、何のために操作したのか等についての記録を持つ。 ・全ての製造や管理の記録は監査証跡が必要である。 ・記録照査の責任者が監査証跡をレビューする。 ・品質部門によりレビュー・承認される必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・監査証跡によりGMP操作を再構築することができる。 ・生データを電子的に取込み、処理、報告あるいは保存する場合、監査証跡のすべてを維持し、前データおよび元のデータを維持する ・データのすべての変更を示すことができる ・すべての変更は変更を行った人と紐付け、変更には日時と変更理由を付けること。 ・監査証跡機能の変更やオフをユーザーができないこと。

9.5「データ収集／入力」に関する事項(抜粋)

- 自動データ収集の場合：
 - 発信元のシステム、データ収集システム、記録システムの間インターフェースをバリデートし、データの正確性を確保する。
 - システムが収集したデータを、操作、紛失、変更されにくいメモリに保存する。
 - 取得したデータとデータに関連するメタデータの完全性を確保するために、システムのソフトウェアにバリデートされたチェック方法を組み入れる。
- 手動入力の場合：
 - 入力の内容、入力を行う者、入力の日時をシステムに記録する。
 - 無効なデータ様式がシステムに受け入れられないことをバリデーションで検証する。
 - 二次オペレーター又はバリデートされたコンピュータで検証する。
 - 情報の変更を監査証跡で把握する。

タイムスタンプ

事項	FDA	MHRA(抜粋)
コンピュータの時間管理	-	タイムスタンプ時刻となるコンピュータクロックへのアクセス権限を、適切に設定する

FDA :Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE, April 2016)

MHRA:MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015

9.6「電子データのレビュー」に関する事項(抜粋)

- ・ リスクアセスメントの結果として**重要データを監査し、操作が正しく実行されたこと、さらに電子記録のオリジナル情報に変更(修正、削除、上書き)がされたか否か**を判断する。**変更はすべて承認されなければならない。**
- ・ 監査証跡の記録はわかりやすい様式で、少なくとも以下の情報があること。
 - データを変更した者の名前
 - 変更の内容
 - 変更の日時
 - 変更の理由
 - 変更を許可した者の名前

9.7「電子データの保存、保管、処分」に関する事項(抜粋)

- データの保存には、**監査証跡を含めたオリジナルデータとメタデータ全体**を入れ、安全かつバリデートされたプロセスを用いなければならない。
- データのバックアップやコピーを作成する場合、その**バックアップとコピーにも、不正なアクセス、データの変更や削除、改ざんを防ぐような同様の適切なレベルの管理方法**がなければならない。
- 手順書に従ってデータを定期的に保管する。保管用コピーを、バックアップデータが保存されている場所とは別の離れた場所に安全に保管する。

メタデータ (metadata) について

- メタデータとは
 - データを理解するために必要な関連情報。
 - データの構成、データ要素、データの相互関係や特性を示す構造化された情報。
- 例
 - 単位 (mg, mg/ml, min etc.)
 - ユーザーID
 - 機器ID
 - 分析条件、解析条件、
 - タイム・スタンプ
 - 監査証跡
- メタデータに対する要件
 - 生データ、電磁的記録(電子的コピー、バックアップ)の構成要素
 - データの保存期間を通し復元と見読性が維持される必要
 - メタデータもレビューの対象となる



ご清聴ありがとうございました