

医薬品業界におけるコンピュータ 関連規制と動向

荻原健一



CONTENTS

- I 米国連邦規制21CFR Part11とその動向
- II 「厚生労働省ER/ES指針」への道のり
- III CSV（コンピュータ・システム・バリデーション）関連規制と指針

要約

- 1 医薬品業界におけるコンピュータの利用は、生産現場をはじめ研究開発部門や営業・管理部門など多岐にわたり、今日ではそれぞれが重要な役割を担っている。
- 2 医薬品・医療機器分野で利用される多くのコンピュータは、その品質にかかわる各種規制に適合することが求められている。
- 3 米国FDA（食品医薬品局）が1997年に施行した、電子記録・電子署名の利用に関する「連邦規制21CFR Part11（以下、Part11）」は、従来の「紙の記録と手書き署名」から「電子記録・電子署名」を認めた画期的な法律であった。だが、Part11がもたらした影響は、当初の予想をはるかに超え、施行後10年になる今日でも、医薬品業界の重要な課題となっている。
- 4 また、取り組みが後れていた日本でも、厚生労働省からほぼ同様の指針（厚生労働省ER/ES指針）が2005年4月1日に施行された。
- 5 薬事法をはじめとする規制環境下で利用されるコンピュータは、もともとシステムが正しく開発され、運用されていることを検証するコンピュータ・システム・バリデーション（CSV）の取り組みが求められ、規制当局による査察の対象ともなっている。
- 6 各種規制に適合することは、コンピュータを利用する製薬企業の責任だが、コンピュータや、それらを内蔵する設備の提供者も、重要な役割と認識して取り組むべきである。

I 米国連邦規制21CFR Part11とその動向

1 Part11施行の背景と経過

1997年8月20日、米国FDA（食品医薬品局）は医薬品業界からの要請を受け、電子記録（Electronic Records）・電子署名（Electronic Signatures）に関する新しい規制を施行した。「米国連邦規制第21条第11章（21CFR Part11、以下、Part11）」と称する法律で、これにより、システムが一定の基準を満たせば「電子記録・電子署名」を、従来の「紙の記録と手書き署名」と法的に同等と見なすことが可能となった。

医薬品業界は、新しい医薬品の許可申請や査察に向けた各種の記録書など、膨大な資料を作成し、提出、保存している。今日、これらの多くはコンピュータによって電子的に作成されているが、Part11施行以前、こうした文書や記録には、作成者、承認者などの「署名」が求められていたために、紙に印字し、手書きの署名を行ってきた。

このような状況にあって、米国の医薬品業界は、1990年代初め、紙に記録した文書、並びに手書き署名を「電子記録・電子署名」に代えればペーパーレス化が図れるという認識に立ち、電子化の検討を始めた。

1991年には、米国製薬工業協会（PMA、現・米国研究製薬工業協会〈PhRMA〉）がFDAに対し、電子署名の使用についての指針を示すように申し入れ、これを受けたFDAはプロジェクトチーム（a Task Force on Electronic Identification/Signature：電子認証・電子署名に関するタスクフォース）を編成し、産業界を含めた検討が開始され

た。

その後、FDAは規制立案の事前通告を発行し、電子認証・電子署名の使用を検討していることを明らかにした。この事前通告のなかでFDAは、従来の紙による手書き署名を電子記録・電子署名に変更する際に想定される問題点と、その対策についての考えを示している。そして1994年8月、FDAから規則草案（Proposed Rule）が発表された。

これに対する産業界からのコメントは、電子化による①情報検索の高速化、②保存場所の削減によるコストダウン、③人的エラーの減少、④データの完全性向上、⑤生産工程の効率化——といった草案内容を支持する好意的なものが多く、電子記録・電子署名を使用することによって、産業界とFDAには多くのメリットがもたらされるとする意見が大勢であった。

こうしてPart11は、冒頭で述べたように1997年3月に公布され、同年8月20日より施行された。

2 Part11の狙いと課題

当初Part11は、電子認証・電子署名の方法やその信頼性を確保するという観点から、認証手段やセキュリティが重要であると考えられていたが、次第に電子記録自体がクローズアップされるようになっていた。

FDAが電子記録・電子署名に対して認証手段やセキュリティが重要と考えたのは、それが紙の記録や手書きの署名に比べて削除・変更など改ざんしやすく、改ざんされてもその形跡が全く残らないという致命的な問題があることを認識していたからである。そのため電子記録・電子署名を容認するに当たって

FDAは、従来の「紙と手書きの署名」と同等の信頼性が保証できるシステムと運用管理の具体的条件を示し、電子記録・電子署名を認める最低限の条件が必要であると考えたのである。

ところが、Part11の適用要件を精査していくと、それは電子記録・電子署名にとどまらず、電子化要件の基盤であるコンピュータ・システム・バリデーション（以下、CSV）や、操作履歴の保存をはじめとする運用管理も含まれていることが明らかになってきた。

しかもPart11の適用範囲は医薬品の製造・品質規範であるGMP（Good Manufacturing Practice）^{注1}にとどまらず、FDA規制対象の全体を包含した、広範囲にわたる規制ともなっており、このため製薬企業では、生産部門だけでなく研究開発（GLP）、臨床開発（GCP）、IT（情報技術）、品質保証など、多くの部門がPart11にかかわることが判明した。

さらにPart11は、「既存システム」に関しても、免除は一切認めなかった。すなわち、Part11は、施行時点で稼働中のシステムも対象とするという厳しい規制内容であり、そのことから、大手製薬企業のなかには数千、中

堅の製薬企業でも数百の既存システムへの適合作業を実施することになり、相当な作業量と時間、そして費用が必要となることもわかってきた。

3 Part11の要件

(1) Part11の条文構成

Part11は、「連邦公報」のほぼ3ページにわたって掲載され、3つのサブパートから構成されている。

サブパートA 総則（一般事項）：

規則の適用範囲と実施要領に関する規定
および重要な用語の定義

サブパートB 電子記録：

電子記録の機能的要件および運用について規定

サブパートC 電子署名：

電子署名の機能的要件および運用について規定

サブパート同士の関係は、サブパートAは取り組みの前提条件で、サブパートBとサブパートCはそれぞれ独立した規制である。このため暫定的な運用として、電子記録には適合するが電子署名には適合しないケースも可能となっている（図1）。

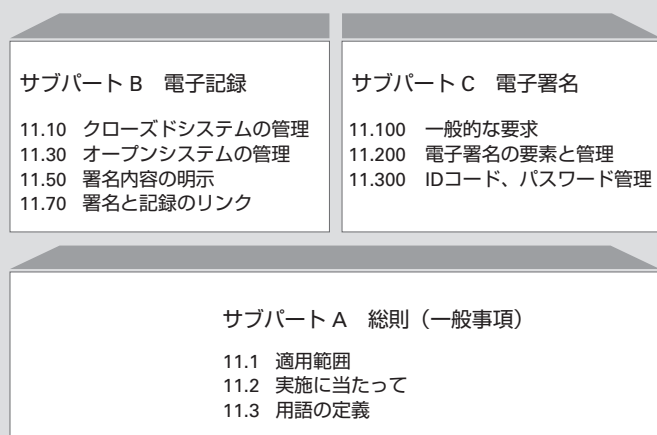
(2) 電子記録に対する要件

電子記録を運用する場合の要件には「クローズドシステム」と「オープンシステム」があり、それぞれ管理方法が規定されている。

クローズドシステムは、アクセスできる人が限定されているシステムを称し、オープンシステムは、アクセスできる人が限定されていないシステムと定義されている。

クローズドシステムの主な要件は次のとお

図1 米国連邦規制第21条第11章（21CFR Part11）の条文構成



注) ID：認証番号

図2 監査証跡機能の例



りである。

- システムの機能は、確実にバリデーション²²され、信頼性が保証されていること
- 電子記録は、保存が義務づけられている期間、いつでも容易に読むことができるように管理された状態であること
- 電子記録を作成、修正、削除するときは、作成者や修正者を明確にし、さらに操作履歴を記録する時刻が印字された監査証跡を、コンピュータが自動的に生成すること (図2)
- これらの取り組みに際しての文書化された方針があり、厳密に取り組むこと
- 電子記録を運用する場合の教育訓練を行うこと

今日では「Part11対応」と称して、監査証跡機能を有するシステムやパッケージソフトも多く提供されるようになったが、Part11施行当初は、監査証跡機能を提供できるシステムは少なく、ましてその段階で稼動している既存システムに対応させることは困難をきわ

めた。

一方、オープンシステムの場合には、クラウドシステムの要件に加えて暗号化処理など、より高度な手段を用いることによって、電子記録の真正性、完全性、機密性が確保されることが求められた。

(3) 電子署名に対する要件

電子記録に付された電子署名を認める場合の要件は、一般的要件、電子署名の構成要素と管理などに分かれている。

また、電子署名としてはバイオメトリクス (生体測定法) を利用する署名と利用しない署名が認められており、おのおのの要件も規定されている。

電子署名の主な要件としては、次のとおりである。

- 電子署名は個人ごとにユニーク (唯一) であり、他人が使用したり再交付したりしてはならない
- 電子署名の利用に当たってはあらかじめ

宣誓書を当局に提出すること

- バイオメトリクスに基づく電子署名は、所有者以外使用できないように確実にデザイン（設計）すること
- バイオメトリクスに基づかない電子署名は、ID（認証）コードとパスワードのような2つの明確な識別構成要素を使用すること

これらのなかでも特徴的なのは、FDAは、電子署名を運用する個人や企業が、電子署名を行った行為や責任を否認する可能性があると考え、言い逃れができないよう、電子署名が従来の手書き署名と同等の法的拘束力があることを十分理解して運用している旨の宣誓書の提出を求めたことである。

また、バイオメトリクスに基づかない電子署名において利用されるパスワードについては、有効期限管理が求められている。FDAは、同じパスワードを長い間使用することはその秘匿性が時間とともに低下していくと考え、このため、パスワードに有効期限を設定し、同一のパスワードを長期間使用することを禁止している。

4 Part11に関するFDAガイダンスとその後の動向

(1) Part11ガイダンス

前述のようにPart11の条文は3ページにすぎない。このため適合に当たってFDAは、以下の6つのガイダンスを発行することを早くから宣言していた。

- バリデーション（Validation）
Part11対応の前提としてのCSVの取り組み指針
- 電子記録の維持管理（Maintenance of

Electronic Records）

電子記録を長期保存する場合の課題とその対応指針

- 電子記録のコピー（Electronic Copies of Electronic Records）
査察時などに規制当局等へコピーを提出する場合の指針
- タイムスタンプ（Time Stamps）
監査証跡に含まれる操作時間の考え方や、システム間の時刻合わせなどに関する指針
- 用語の定義（Glossary of Terms）
解釈が分かれる用語などの定義
- 監査証跡（Audit Trails）
未発表

これらのガイダンスは、監査証跡を除き、産業界からのコメント収集を目的としたドラフト（草案）として順次発行され、Part11への適合作業を進める関係者にとって重要な指針であった。しかしその後FDAは、これらすべてのガイダンスを取り下げるという前代未聞の発表を行った。

(2) 新ガイダンス「範囲と適用」とその衝撃

2003年2月20日、FDAはPart11に関する重大な発表を行った。それが「Guidance for Industry Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures — Scope and Application」、すなわち「範囲と適用」と題されたこの新しいガイダンス（以下、「範囲と適用」）で、これにより、Part11の第二幕が開いた。

Part11が施行された後も、FDAは産業界と規則の解釈や実行に関する議論やPart11に

潜在する問題点のヒアリングを重ね、その過程で産業界からは、Part11に適合させるための費用についての懸念が表明されていた。

たとえば米国研究製薬工業協会（PhRMA）からは、加盟企業のPart11対応費用は21億ドル（約2500億円）を超えるという報告があり、日本国内からも、大手製薬企業のなかには「57億円の予算を立てた」という話も伝わってきていた。また「某製薬企業は新薬の工場建設に当たり、当初の計画では完全自動化を行う予定であったが、Part11への対応が困難なため多くの従業員を採用し、手動の工場にした」といった話もあった。

こうしたこともあって、FDAはPart11の規則の再検討に乗り出し、その理由は「範囲と適用」のなかで明らかにされた。すなわち、Part11の条文に対して厳しい解釈がなされる方向であったことが、規則草案を作成した時点では予期されなかったほど適合コストを増加させ、革新と技術の進歩を阻害したからであるとされた。

そこで「範囲と適用」ではPart11の適用範囲を狭義に解釈し、Part11の重要な要件である監査証跡、記録の保存、既存システムの適用などは一定の条件を示したうえでの施行裁量として、規制の対象としないこととした。すなわち、過度になりすぎた一部のガイダンスや、FDAの一部職員による過大な解釈による行きすぎた要求が、あたかもFDA全体の考え方であるような誤解を与えてきたという反省が、「範囲と適用」の発行になったとも考えられる。

それだけではなく、「範囲と適用」の発行にはもう一つ伏線があった。FDAは前年の2002年8月に「Pharmaceutical cGMPs

for the 21st Century : A Risk-Based Approach」を発表し、21世紀の「規制に対する取り組み」に当たって、リスクベースに基づいた科学的な指導をするという新しいアプローチを宣言していた。つまり「範囲と適用」は、これを受けての「リスクベースアプローチのPart11」だったのである。

II 「厚生労働省ER/ES指針」への道のり

1 厚生科学研究「電子ファイルの利用方法に関する研究」の取り組み

日本においても、1995、96年度の厚生科学特別研究事業で、「医薬品等の品質管理等に関する記録への電子ファイルの利用方法に関する研究」が行われた。本研究は電子ファイルを利用する際の信頼性確保という観点から、必要な要件を明確にすることを目的に取り組みされたものである。

この研究は、日本製薬団体連合会と日本医療機器協議会の合同で行われた。国内の製薬企業および医療機器製造企業のおおの100社を対象に、GMP業務におけるコンピュータおよび電子ファイルの利用状況やセキュリティ管理の実施状況、そして将来的な利用計画に関するアンケート調査を行い、その結果を分析、さらには先進的な企業での利用事例や文献の調査を実施したものである。

その結果、データ管理を中心に8割以上でコンピュータが利用されていることが判明したが、一方で、セキュリティ管理については、SOP（Standard Operating Procedure：標準作業手順書）^{注3}などを定めているという回答は25%程度であった。

こうした調査データを基に、本研究の成果は「医薬品等の品質管理等に関する記録への電子ファイル利用方法のための指針（以下、電子ファイル利用方法のための指針）」としてまとめられた。

2 医薬監第14号「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」

厚生省（当時）は、先の「電子ファイル利用方法のための指針」を受けて、1997年7月に医薬安全局監視指導課長通知として、医薬監第14号「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」を発表した。

医薬監第14号は、「電子ファイル利用方法のための指針」を部分的に採用したため、対象範囲が記録のみに限定されるなど薄まった感がある。しかし、従来の紙の保存から磁気媒体などによる保存を認めた重要な通知であった。

3 「厚生労働省ER/ES指針」（案）

2003年6月4日に「医薬品等の承認又は許可に係る申請に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針（案）」が厚生労働省医薬局審査管理課から発表され、これに対するパブリックコメントが募集された。いわゆる「日本版Part11」（後に「厚生労働省ER/ES〈Electronic Records/Electronic Signatures〉指針」と呼ばれることになった）案の提案であった。

コメント募集の結果は、後に当局の回答と併せて公表された。産業界からはおよそ300件に及ぶコメントが寄せられ、それらは2005

年4月に発表された最終指針に反映されることになり、本方針は、取り組みが遅れていた日本においても電子記録・電子署名を認める大きな動きとなった。

4 「e-文書法」と「厚生労働省令44号」

2005年4月、IT関連の重要な2つの法律が施行された。1つは「個人情報保護法」である。一部はすでに施行されていたが、4月から本格施行となった。

もう1つが「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」いわゆる「e-文書法」である。e-文書法は、個人情報保護法の影に隠れた感はあるが、ビジネスへの影響という点では重要な法律である。

また、同時に施行された「厚生労働省ER/ES指針」は、このe-文書法がトリガー（契機）となっていることは明白である。

(1) 「e-Japan戦略」における「e-文書法」とその背景

日本政府は、IT先進国を目指した「e-Japan戦略」において、「2005年までに世界最先端のIT国家になる」との目標を掲げた。これをさらに推進するためにIT規制改革の一つとして、「e-Japan戦略Ⅱ加速化パッケージ」や「e-Japan重点計画2004」などの新たな取り組みが示され、そのなかで、「e-文書イニシアチブ」が検討された。e-文書イニシアチブでは、民間事業者に保存が義務づけられている文書などを、原則すべて電子文書で保存可能とすることを目的とした法律の検討が進められた。それが立法化されたの

がe-文書法である。

産業界での文書の電子化に関する法律は、むしろe-文書法が初めてではない。

経済界からの要望もあって、紙での保存が義務づけられている書類の電子化に関しては、従来から「電子帳簿保存法」など、個別の法律で対応してきた。しかし、同法が対象としていたのは、最初からコンピュータで作成した書類だけで、紙で受け取る見積書や契約書、請求書などは電子書類とは認められていなかった。

一方、2001年の「電子署名及び認証業務に関する法律（電子署名法）」により、電子署名であっても手書きの署名や押印と同等の法的効力が認められるなど、法的な整備も進み、経済界から政府に対する電子保存の範囲拡大の要望が強まっていた。

日本経済団体連合会による当時の試算では、民間の文書保存コストは年間3000億円に達するといわれていた。

e-文書法により、初めから電子文書として作成された書類の保存だけでなく、紙で作成された書類をスキャナーでイメージ化する（取り込む）場合も、個別の法令が定める一定の技術要件を満たせば、原本と見なすことが可能となった。このため、法律で保存が定められているほとんどの書面が対象範囲となり、対象法律は複数省庁にまたがる250を超えている。

(2) 「厚生労働省令44号」

e-文書法は通則法となっており、具体的な運用に当たっては、主務省令によるものとされている。これにより各省庁は、e-文書法を受けて省令を発している。

厚生労働省は「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）を発行し、民間事業者等が電磁的記録（電子記録）などを利用する場合の省令を定めた。

これにより厚生労働省の所管する法令のなかで、省令44号に定められた記録などの保存に、電磁的記録・電子署名を利用することが可能となった。

5 「厚生労働省ER/ES指針」

2005年4月1日に厚生労働省医薬食品局長から、各都道府県知事あてに、「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」が通知された。

Part11は、米国で医薬品などを製造する場合、あるいは米国に輸出する場合に適合が求められるものであったが、日本国内においてもこの通知により、Part11とほぼ同様の規制要求となった。なお、標題だけを見ると、本通知の適用範囲は承認申請にかかわる部分と考える向きもあるが、適用範囲は広範囲なものとなっている。

(1) 「厚生労働省ER/ES指針」の要件

①電磁的記録利用のための要件

電磁的記録の管理方法としてまず初めに、CSVによりシステムの信頼性が確保されていることが前提とされた。これはPart11と全く同一である。

電磁的記録利用のための主な要件は次のとおりである。

- 電磁的記録が完全、正確で信頼でき、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること
- セキュリティを保持する規則、手順を文書化し、適切に実施すること
- 保存情報の作成者や変更者が明確に識別できること
- 保存情報を変更する場合は、監査証跡が自動的に記録され、望ましくはその監査証跡は、あらかじめ定められた手順で確認できること
- 電磁的記録の内容を人が読める形式で出力できること
- 真正性およ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

なお、本指針でも、オープンシステムの利用に対する対応は、Part11と同様に、追加手段として電磁的記録の暗号化などの採用が含まれている。

②電子署名利用のための要件

電子署名を利用する場合においては、電子署名の信頼性を確保するため、以下の要件を満たすことを求めている。

- 「電子署名及び認証業務に関する法律（法律第102号）」に基づき、電子署名の管理・運用にかかわる手順を文書化し、適切に実施すること
- 電子署名は、各個人を特定できる唯一のものとし、再使用、再割当しないこと
- 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、コピーなどができないよう、おのおのの電磁的記録とリンクしていること
- 必要な責任者、管理者、組織、設備およ

び教育訓練に関する事項を規定しておくこと

Ⅲ CSV(コンピュータ・システム・バリデーション) 関連規制と指針

1 CSVの目的とその背景

1985～87年にかけて、米国において大手病院の放射線治療装置に組み込まれたコンピュータのソフトウェア障害により、多数の負傷者が出る事故が発生した。また1988年には、血液銀行のデータ管理システムの貴重な献血データが、コンピュータの不具合ですべて喪失するトラブルが起こった。

これらの事故を契機に、医薬品、医療機器にかかわるコンピュータの信頼性が重視されるようになった。

コンピュータは企業や組織のなかで重要な役割を担うほど、そのコンピュータのトラブルは、企業や組織あるいは社会に大きなダメージを与えるという宿命を持っている。特に医薬品の開発や製造に利用されるコンピュータは、生命に直接影響を与える可能性もあり、より厳しい管理が求められているのは当然である。

CSVとは、「システムの開発」から「システムの廃棄」にいたる「システムライフサイクル」すべてにわたって、医薬品、医療機器にかかわるコンピュータの妥当性を証明することであり、言い換えればCSVとは、医薬品開発・製造などにおけるコンピュータの故障によって生じる国民の健康や生命への影響を、あらかじめ排除するための活動ともいえる。

もともと、CSVは、電子記録や電子署名を認めたFDAのPart11が発行する以前から、規制環境下で使用されるコンピュータに対し、基本的な法的要件として取り組みが求められていたものであるが、Part11や「厚生労働省ER/ES指針」によって、産業界のなかで明確に位置づけられるようになった(図3)。

2 日本におけるCSV指針

(1) 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

日本国内におけるCSV要件としては、厚生省(当時)が1992年に発行した「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」(以下、適正管理ガイドライン)が該当する。

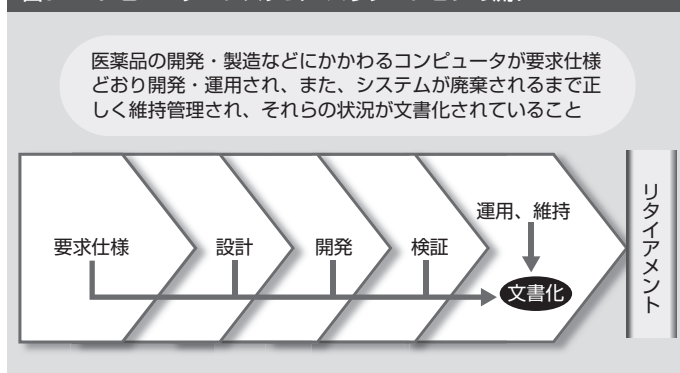
適正管理ガイドラインは、医薬品など製造所において利用されるコンピュータを対象として、開発および運用管理の2つの段階に分け、遵守すべき事項をそれぞれ定めている。目的は、コンピュータがGMPに準拠して利用されることである(図4)。

(2) 適正管理ガイドラインと適用範囲

適正管理ガイドラインには、コンピュータの開発検討段階から運用開始までの間の体制、手順、手続き、文書、記録などについて、それぞれの開発業務が、システムの信頼性を保証しうる状況で進められたことを示す根拠を明らかにしておくことが求められている。適正管理ガイドラインに書かれている各作業項目は、米国やEU(欧州連合)などのCSV関連指針に比べて、きわめて具体性があり利用しやすい(次ページの図5)。

適用範囲としては、医薬品の製造工程を制

図3 コンピュータ・システム・バリデーションの流れ



御、管理するためのシステムをはじめ、医薬品工場で稼動する多くのコンピュータが対象となる(次ページの図6)。

3 欧米におけるCSV規制と指針

欧米では、CSVに関する連邦規制やガイダンスが数多く発行されている。以下にその一部を挙げる。

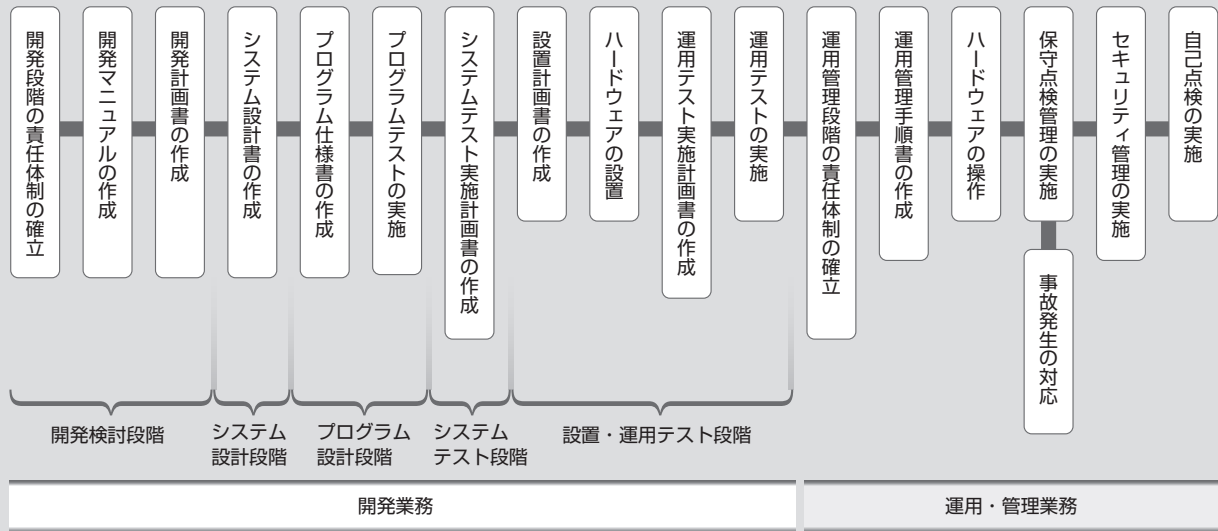
- FDA査察官向けのガイドライン

「Guide to Inspection of Computerized Systems in Drug Processing」は、コンピュータに関するガイドラインとしては

図4 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と関連法規

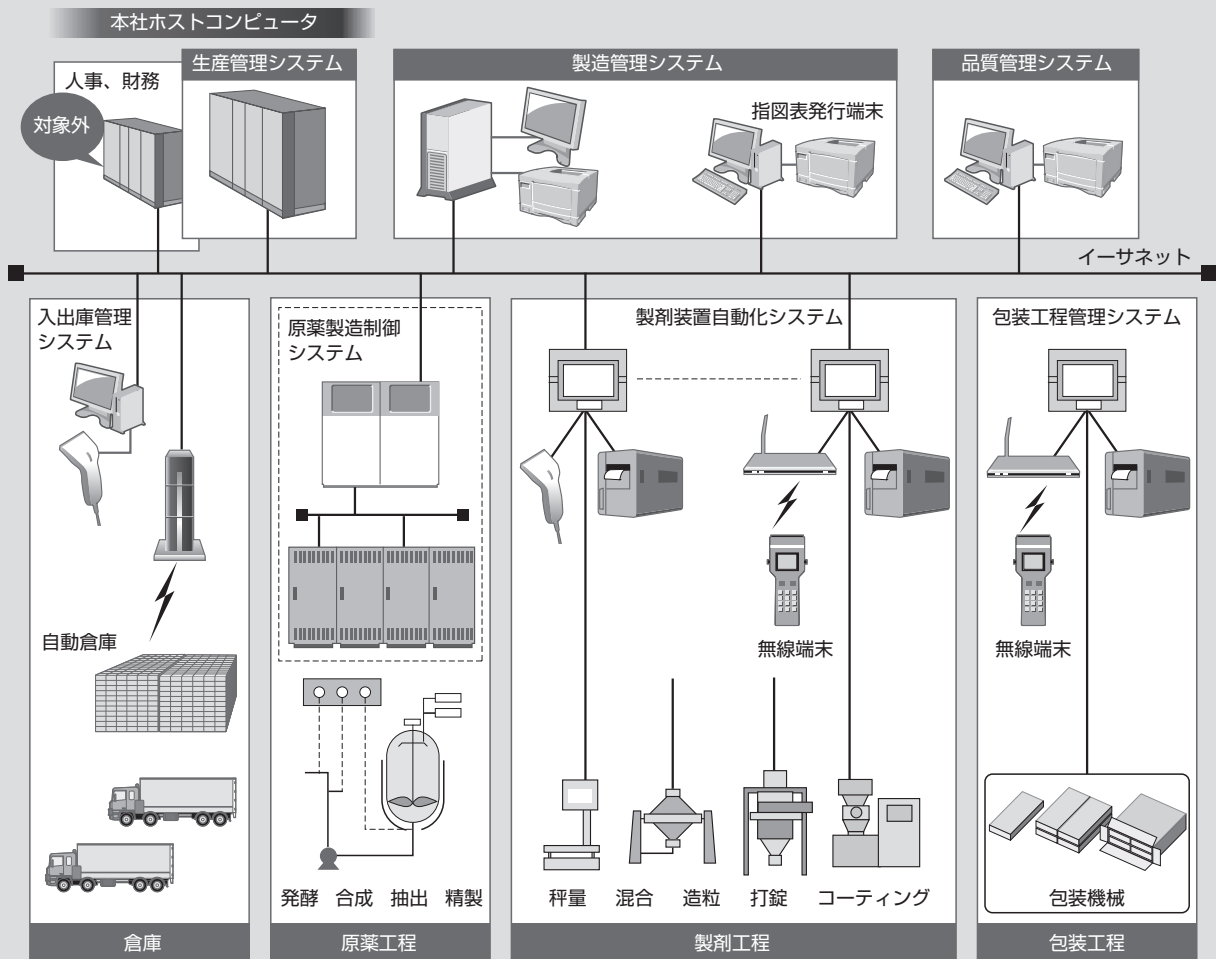


図5 コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドラインの要件



出所) 厚生省 (当時) 「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」 1992年

図6 医薬品製造所のシステム構成例と適用範囲



注) イーサネット: LAN (ローカル・エリア・ネットワーク) の一規格

最も古く、1983年にFDAから発行された。本ガイドラインは、コンピュータを利用する製薬工場を査察官が査察する際に、そのフレームワークを提供することを目的としている。

● PMA発行のCSVガイドライン

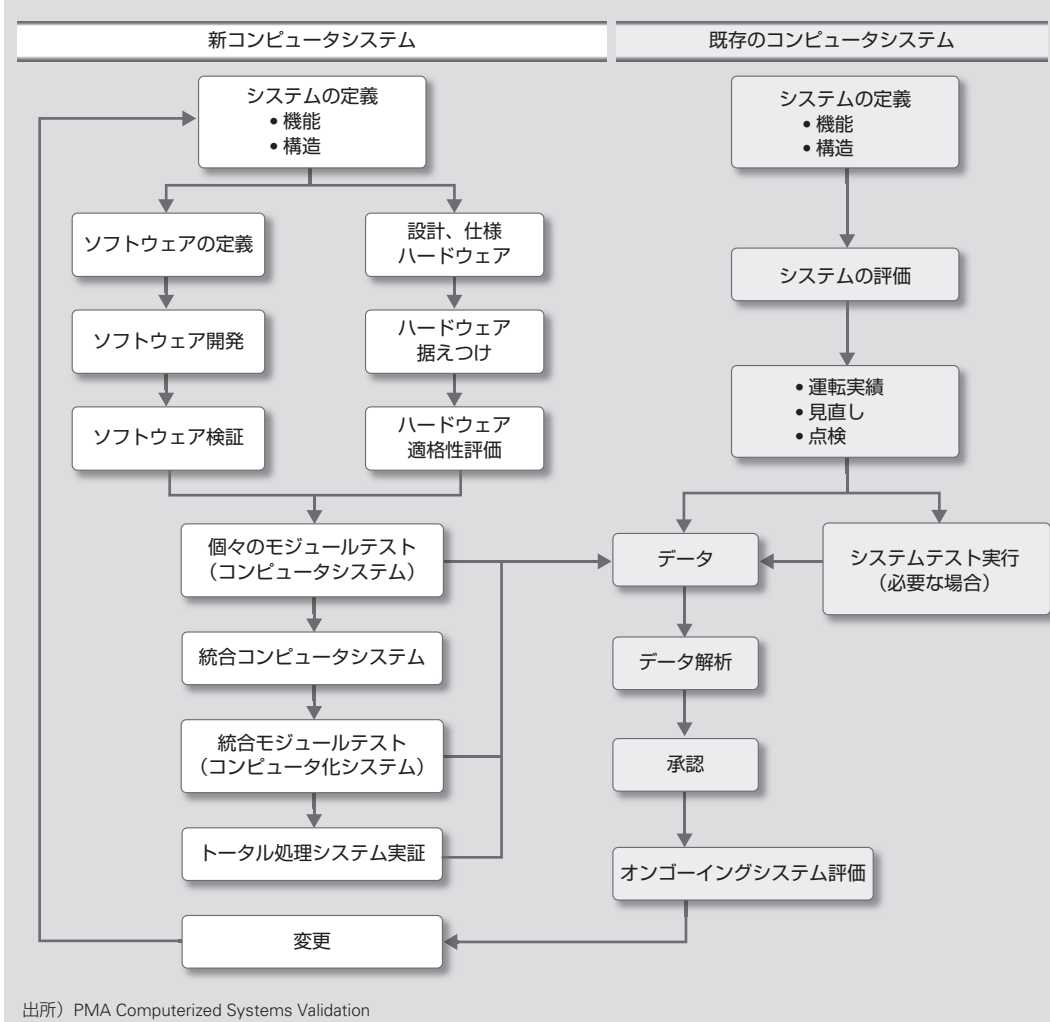
「PMA Computerized Systems Validation」は、PMA（米国製薬工業協会、当時。現・米国研究製薬工業協会〈PhRMA〉）のコンピュータ・システム・バリデーション委員会が中心となり、1986年から90年にかけて発表された。その内容は第I部から第V部の構成となっ

ており、膨大な資料にまとめられている。バリデーションの概念として、ライフサイクルアプローチを用いることを提案するなど、その後発行されたCSV関連指針にも大きな影響を与えている（図7）。

● 米国連邦規制の自動化規制

「21CFR 211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment」は、連邦規制のなかでも、GMP領域のコンピュータを含む自動機器関連に対する代表的な規制となっている。一方、GLPにおいては21CFR Part58に、医療機器の領域では21CFR Part820に示されている。

図7 バリデーションライフサイクルの考え方



- 医療機器向けのFDAガイドライン

「FDA Guidance for industry and FDA staff/General Principles of Software Validation」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の原則を記述したもので、2002年1月にファイナルガイダンスとして発行された。本ガイダンスは、医療機器にかかわる業界およびFDAのスタッフに対するCSV関連の指針となっている。

- 臨床試験向けのCSVガイドライン

「Guidance for Industry/Computerized Systems used in Clinical Investigations」は2004年9月にドラフトガイダンスとして発行され、2007年5月にファイナル（最終版）化された。本ガイダンスは、治験におけるコンピュータの使用に関し、臨床試験データとして維持管理、あるいはFDAに提出を求められるデータを使用するコンピュータに関するガイダンスとして、産業界に提供されている。

- EU GMPのCSV規制

「EU GMP Annex11 Computerized System」は、CSV規制のEU共通のガイドラインとして、「EU Guide to GMP」の11番目の付属書という位置づけで発行されている。

Annex11は、「原則（Principle）」「人（Personnel）」「バリデーション」「システム」の4つの枠組みからできているが、取り組みの概念が述べられているだけで、具体性には乏しい部分も見られる。

- PIC/S発行のCSVガイドライン

「PIC/S Guidance『Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments』」は、EU GMP Annex11で要求されているコンピュータへの規制に関する解釈と、査察官に対する教育的な資料となっている。また同時に、利用者や供給者が具体的な適合に向けて活動を行う際の貴重な解説書ともなっている。

PIC/Sの由来となったPIC（Pharmaceutical Inspection Convention：製薬査察会議協議会）は、「薬剤製品の製造に関する査察の相互評価のための協議会」で、EFTA（欧州自由貿易連合）によって1970年10月に設立された。

一方、PICS（Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme：製薬査察協力基本構想）は保健機関当局の協同合意でスタートし、健康関連情報の交換を目的として1995年11月に組織された。

現在、PICおよびPICSは共同でPIC/Sと呼ばれ、共通のロゴとなっている。PIC/S加盟国はもともと、EFTA加盟国の10カ国であったが、その後欧州諸国を中心に、アジア、アフリカも参加し、現在では30カ国を超え、2005年にはFDAも加盟申請をしている。

4 GAMP発行のCSVガイドライン 「GAMP4」

GAMP（Good Automated Manufacturing Practice）フォーラムは、欧州の製薬企業、設備・機械メーカーなど企業や業界を超えて、CSVへの合理的な取り組みを検討する団体である。発祥は英国だが、今日では国際的

な製薬団体であるISPE（国際製薬技術協会）の技術委員会となり、FDAと最も近い関係といわれるほど、グローバルな活動を展開している。

なかでも「GAMPガイドライン」は、英国MCA（Medicines Control Agency：英国医薬品庁）の参加やFDAのレビューを受けるなど、国際的なCSVガイドラインとなっており、最新版である「GAMP4」は、国際的に最も多く利用されている。

GAMP4は、本文に相当する「原則と枠組み」と、「管理」「開発」「運用」の3つの付録資料からなる、400ページ近い膨大なものである。近年ではGAMP4を基本とした実践規範ガイド「Good Practice Guides」も数多く発行され、すでにプロセス制御システム、ラボシステム、MES（製造管理システム）など種類別のバリデーション指針が発行されている。

5 日米欧のCSVへの取り組みの違い

日米欧におけるCSVの考え方は、いずれも、開発から廃棄に至るコンピュータのライフサイクルにおいて、当初、要求したとおりの動作保証が求められており、この点では大きな違いはない。しかし、海外の規制に適合する場合にはいくつかの異なる点が見られ、それをよく理解したうえで取り組む必要がある。

(1) CSVの適用範囲

日本の適正管理ガイドラインは、装置などに組み込まれたPLC^{注4}は適用外としている。これは装置に対してバリデーション活動が実行され、その活動のなかでPLCの動作も検証

できるという考えに立脚しているからである。一方、欧米では、規制環境下で使用されるコンピュータはすべてCSVの適用となるのが一般的である。

● ソフトウェアカテゴリーによるCSVの取り組み

GAMP4ではソフトウェアを下記の5つのカテゴリーに分け、カテゴリー別のCSVを提案している。

カテゴリー1：「オペレーティングシステム」

カテゴリー2：「ファームウェア」

カテゴリー3：「標準ソフトウェアパッケージ」

カテゴリー4：「構成可能なソフトウェアパッケージ」

カテゴリー5：「カスタム（特別注文）ソフトウェア」

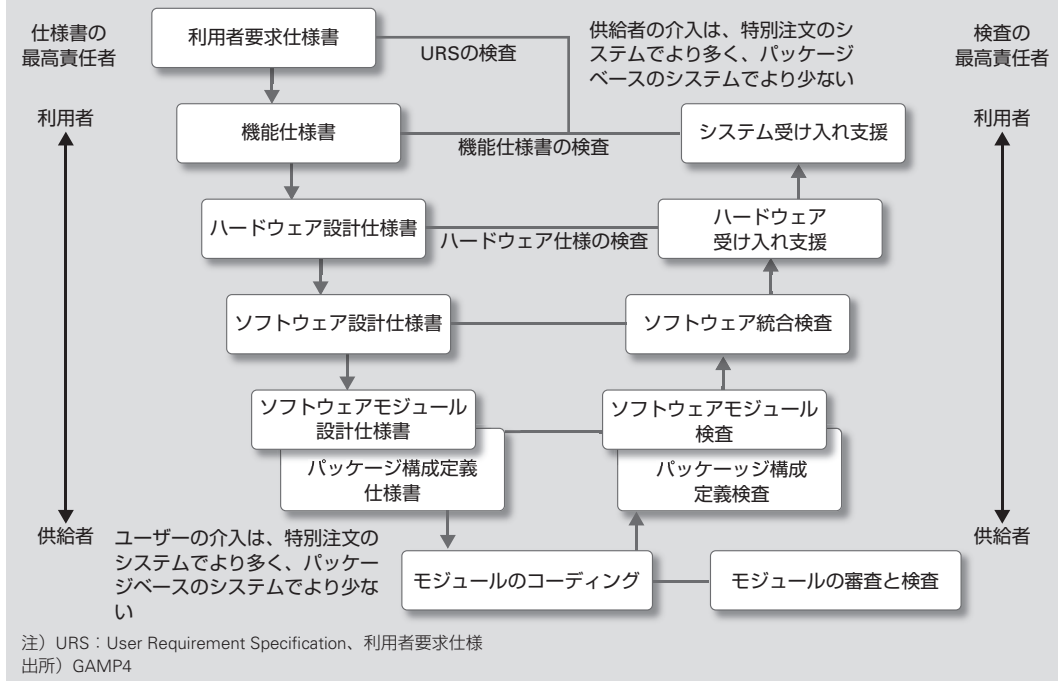
カテゴリーの数字が増えるに従ってバリデーションの要求が高度になっているが、合理的な考え方といえる。

(2) ソフトウェアのテスト方法

日本でのソフトウェアの一般的な検証方法は、一定の入力をし、その結果、あらかじめ予想した通りの出力が得られることを確認する機能テストで、プログラムのソースコードまで検証されることは少ない。これは「ブラックボックステスト」と呼ばれる方法である。

一方、欧米ではコードの記述、分岐、パス、条件文などを検証対象とし、プログラマーがソースコードの詳細を確認する「ホワイトボックステスト」が主流である。FDA査

図8 CSV（コンピュータ・システム・バリデーション）における利用者と供給者の役割分担



察などではコードレビューが行われることもあり、記述方法の標準化を行っておくことが必要となる。

● サプライヤーオーディットの実施

新たに開発するシステムやパッケージソフトを採用する場合、そのシステムや供給者（サプライヤー）の品質が十分に信頼できるかどうかの判断材料の一つとして「サプライヤーオーディット」がある。供給者に対しては、品質管理の面から調査を実施することで、その製品の品質を判断する。適正管理ガイドラインはサプライヤーオーディットを求めているが、欧米の指針では求めていることが多い。

日米欧のCSVの違いは、このほかにもソフトウェアの品質保証に対する考え方などもあり、海外への輸出品目にかかわるコンピュー

タは、これらを理解して取り組む必要がある。

近年、医薬品業界においても企業の統合、IT化の推進、グローバルネットワークの構築などに伴って、コンピュータの利用はさらに広域化、高度化しており、CSVへの取り組みはますます重要となっている。

一方、従来の紙の記録と手書き署名から離れ、電子記録・電子署名を認めたPart11や厚生労働省ER/ES指針への取り組みは、コンプライアンス（法令遵守）の問題と考えがちであるが、もともとはペーパーレス化を進めるために産業界の要求から始まったものである。Part11や厚生労働省ER/ES指針の本質を見定め、適合を進めることが必要である。

また、CSVや厚生労働省ER/ES指針への取り組みは、最終的にはコンピュータを利用する製薬企業の責任であるが、コンピュータやそれらを内蔵する設備を提供する供給者の

重要な取り組みでもある（図8）。

注

- 1 GMP (Good Manufacturing Practice) : 医薬品の製造管理および品質管理に関する基準。
医薬品を製造するための製造管理および品質管理に関する基準で、原材料の受け入れから製品の出荷までを適正に行うために必要な組織、設備、業務などが規定されている。
- 2 Validation : 装置、設備、工程、方法を科学的根拠・妥当性をもって設計し、それが設計どおりの機能を発揮していることを実際に確認・検証すること。
- 3 SOP (Standard Operating Procedure) : 標準作業手順書。医薬品を製造または試験する時などに用いる文書化された操作法。
- 4 PLC (Programmable Logic Controller) : 一般的には「シーケンサー」と呼ばれることが多い。設備等に組み込まれて一定の動作を行うなど、比較的簡単な目的に使用されるCPU（中央演算処理装置）を内蔵した制御機器。

参考文献

- 1 Federal register : FDA 21 CFR Part11 : Electronic Record ; Electronic Signatures ; Final Rule, March 1997
- 2 荻原健一、須藤政信「21 CRF Part11（電子記

録・電子署名）の概要とその取り組み」『横河技報』Vol.47 No.4、横河電機、2003年

- 3 Guidance for Industry Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures — Scope and Application Final Guidance, February 2003
- 4 「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」公布：平成16年12月1日法律第149号
- 5 「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」厚生労働省医薬食品局長、薬食発第0401022号、2005年4月
- 6 日本製薬団体連合会GMP委員会・製剤機械技術研究会GMP委員会編『GMP/GQPのための日本における電子記録・電子署名利用の手引き』じほう、2004年
- 7 PIC/S Guidance 'Good Practices for Computerised Systems in Regulated "GxP" Environments,' July 1, 2004
- 8 GAMP Forum Good Automated Manufacturing Practice Version 4, December 1, 2001

著者

荻原健一（おぎはらけんいち）
ヘルスケアシステム事業部上席コンサルタント、
NRI認定ビジネスアナリスト
専門は医薬関連規制適合、システム化構築支援など