品質管理監督システム（QMS）に係る コンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション 並びに電磁的な文書及び記録に関するガイダンス

令和2年9月

（独）医薬品医療機器総合機構
医療機器品質管理・安全対策部

はじめに

日頃よりQMS適合性調査にご協力いただき
誠にありがとうございます。

本日は、厚生労働科学研究「GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究」のQMS班において作成した「品質管理監督システム（QMS）に係るコンピュータソフトウェアの適用に関するバリデーション並びに電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンス」の内容の解説をさせていただきます。

背景

- ISO 13485:2003がISO 13485:2016に完全移行（2018年3月1日～）
- ISO 13485:2016では、QMS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に係る手順書とバリデーション（再バリデーション）の実施とその記録を明確に要求事項化
- 医療機器製造販売業者等へのアンケート結果から、紙媒体の文書及び記録を電子媒体へ移行するためのガイダンス文書の要望
- 本邦における医療機器に係る電子化関連法令等に基づきガイダンス文書を作成

本日の内容

1. 電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果※1の概要
2. QMS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
3. ER/ES指針※2

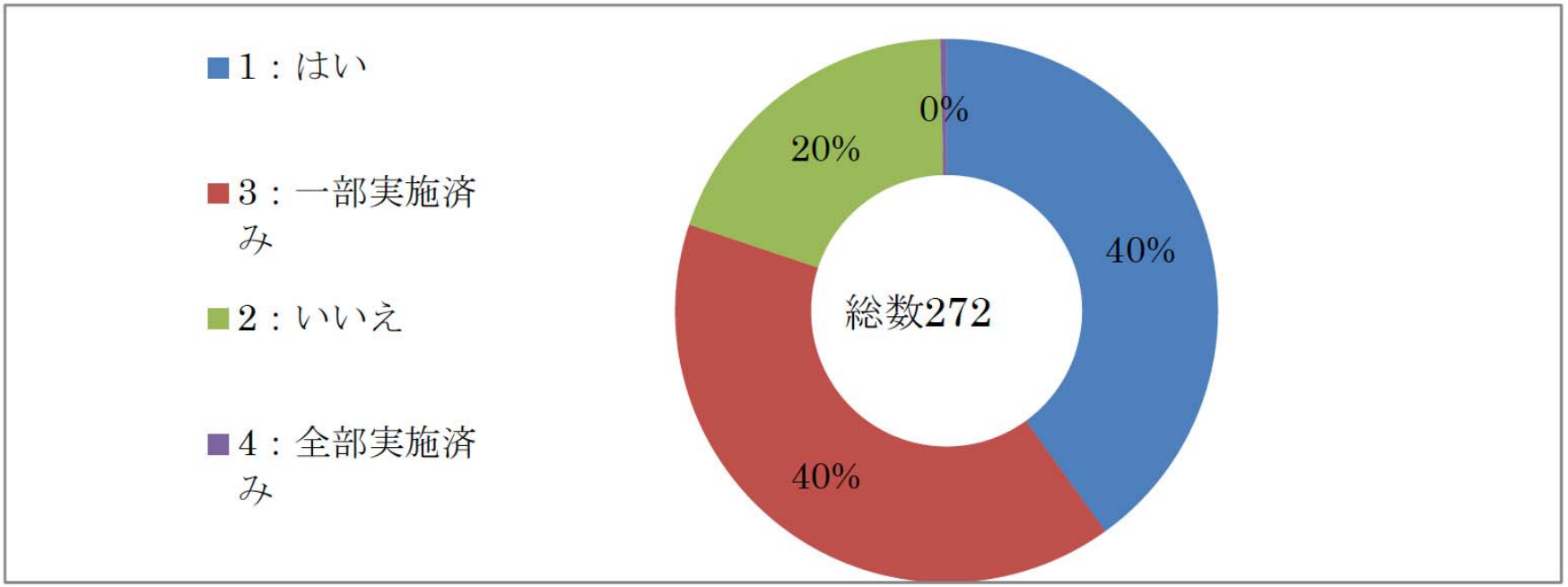
※1 アンケート結果はこちら（↓）をご確認ください
https://www.pmda.go.jp/files/000231668.pdf

※2 ER/ES指針：平成17年4月1日付け薬食発第0401022号「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」の別紙

電磁的な文書及び記録の管理に関する
アンケート結果の概要

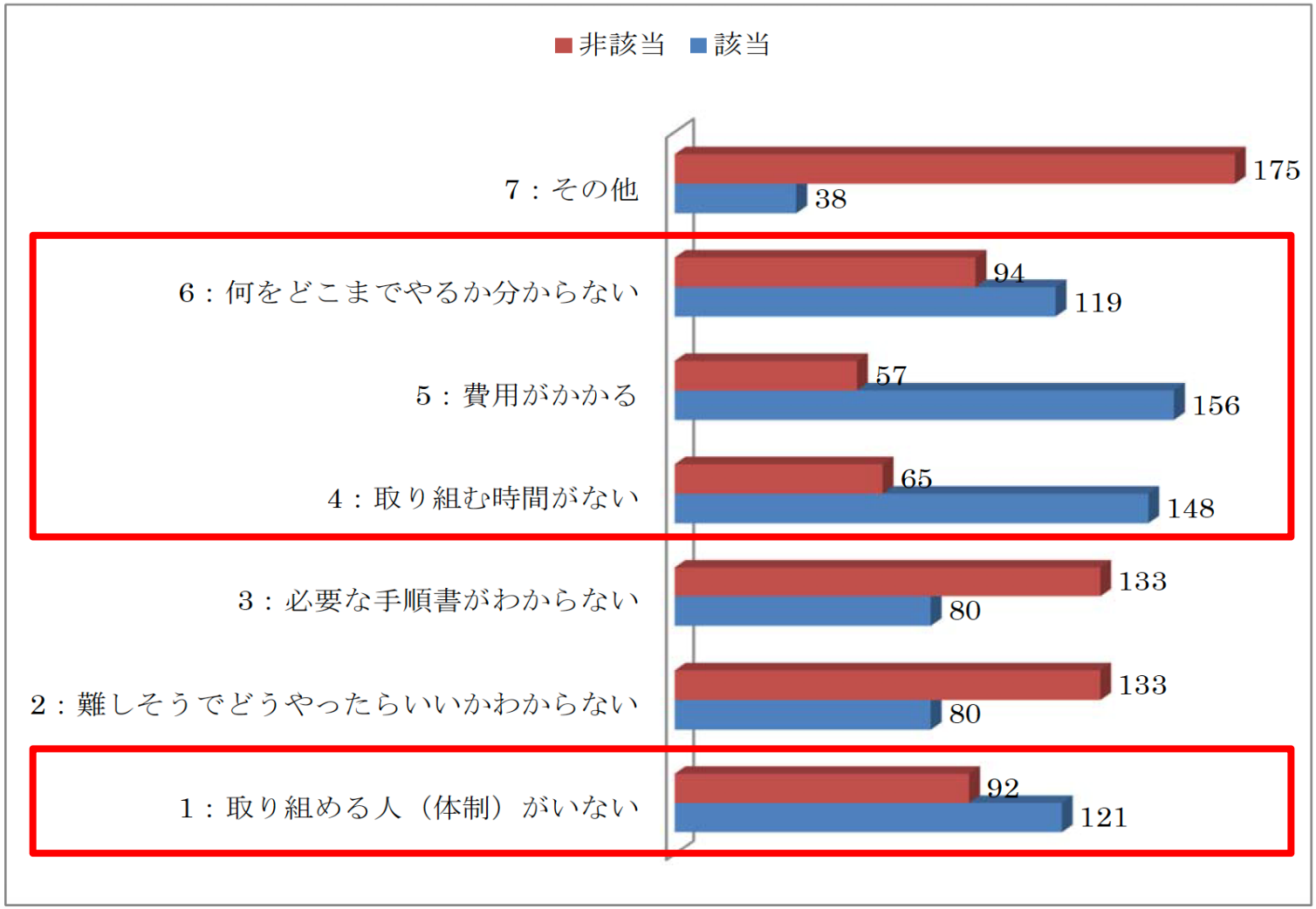
電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

10. 紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行したいですか?



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

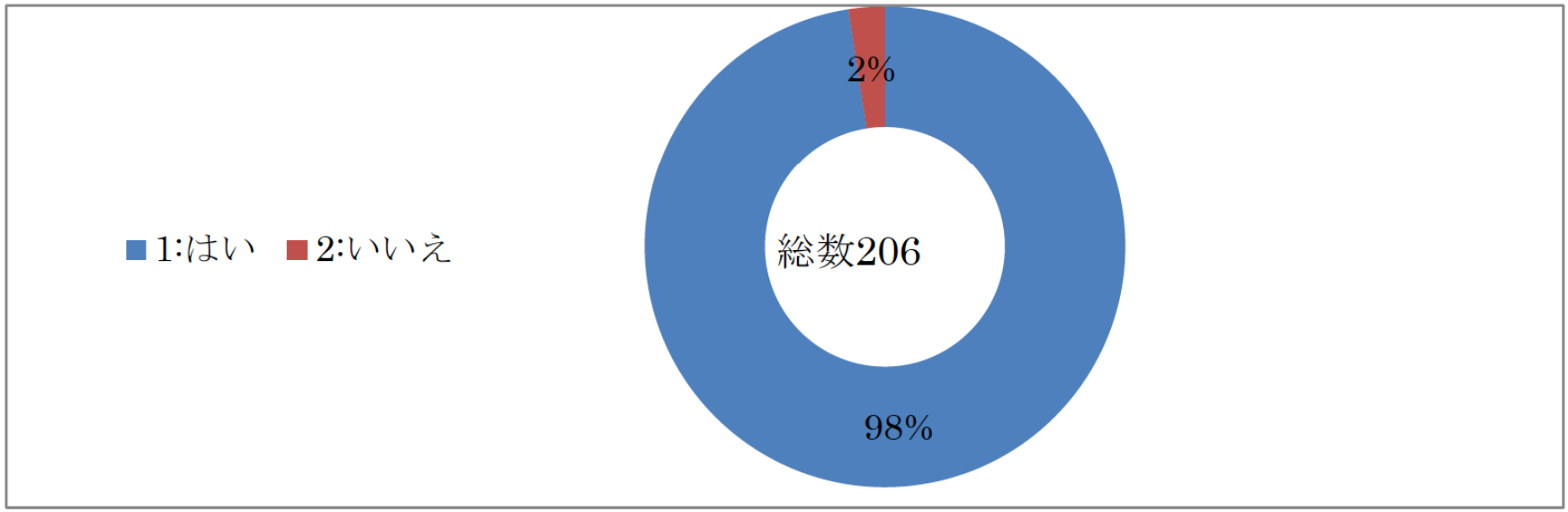
12.　（設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。）回答率 97%
電子媒体による管理へ移行するにあたり問題点、課題は何ですか? (複数回答可)



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

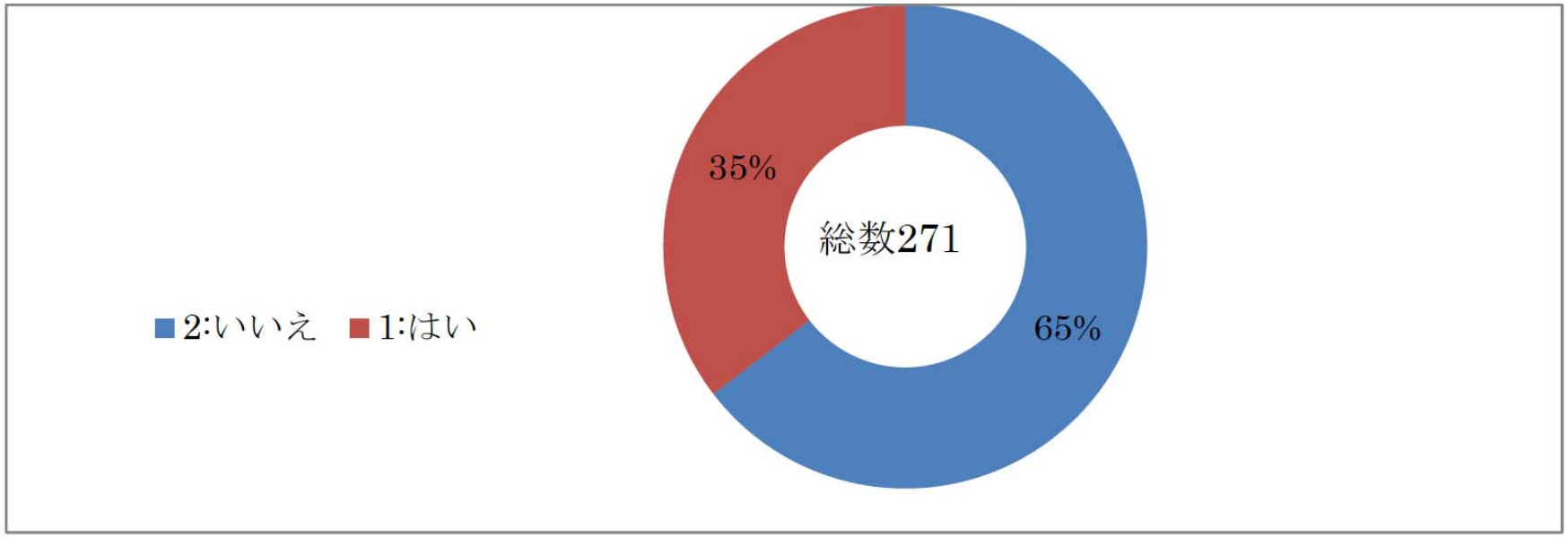
14. （設問 10 で 1 又は 3 又は 4 と回答した方にお尋ねします。）回答率 94%

紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握するためのガイダンス文書があれば、有用だと思いますか?



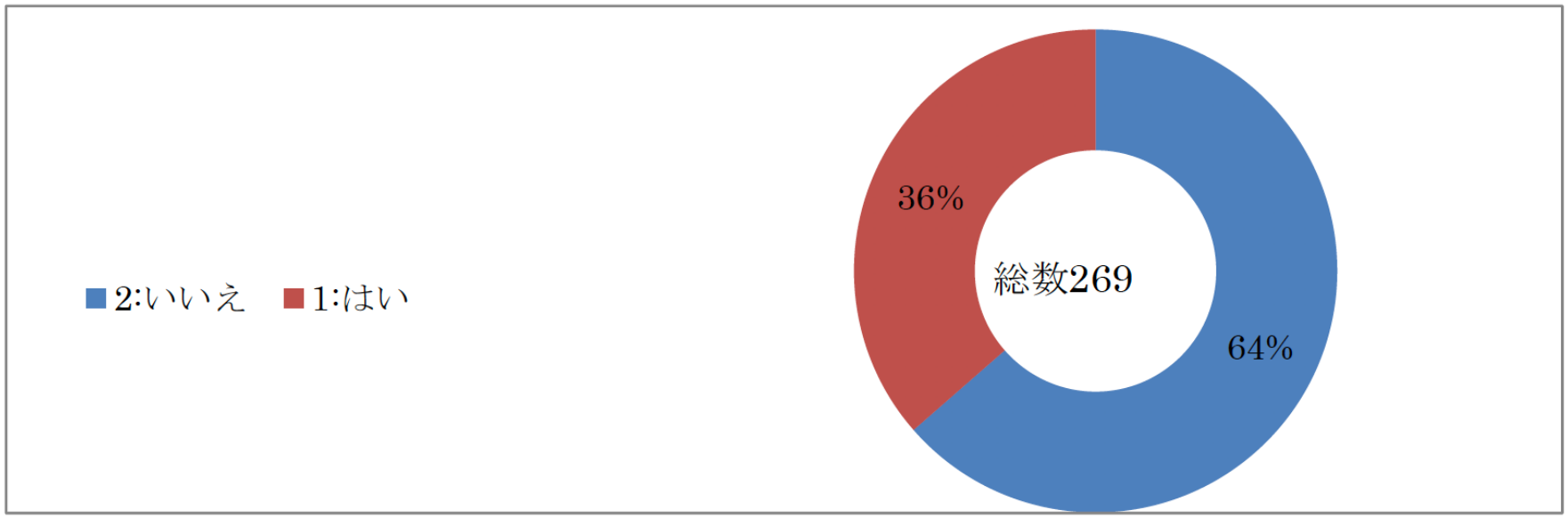
電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

15. 貴社では QMS 省令で求められる文書に対して、コンピュータシステムによる文書管理を行っておりますか?



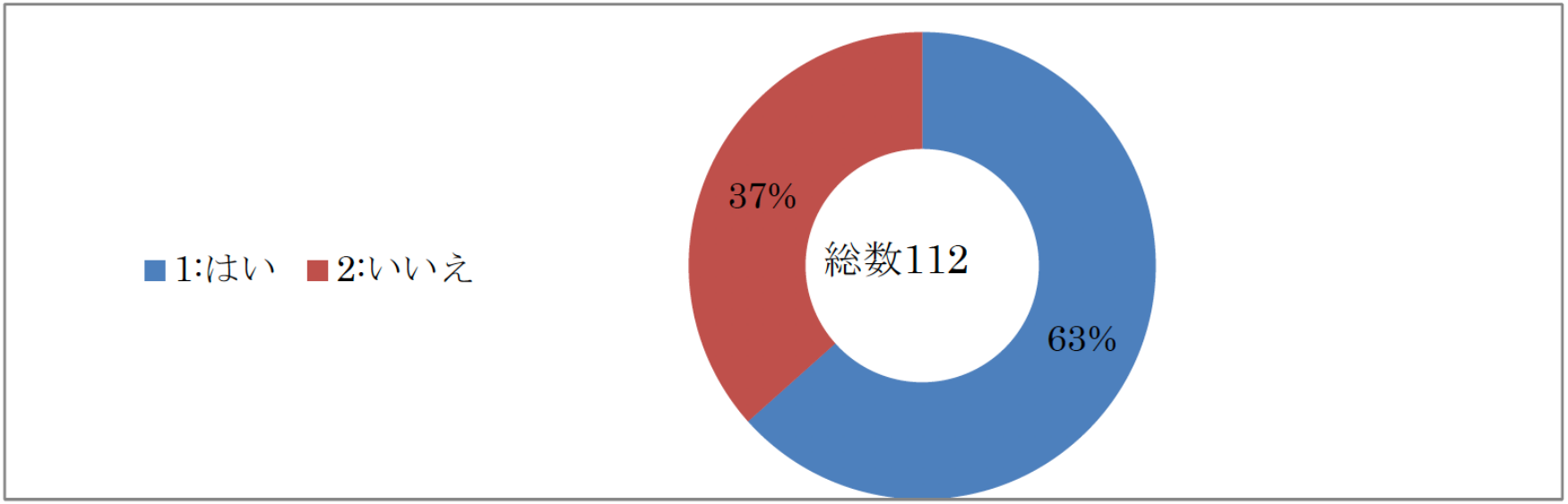
電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

17. 貴社では QMS 省令で求められる記録に対して、コンピュータシステムによる記録管理を行っておりますか?



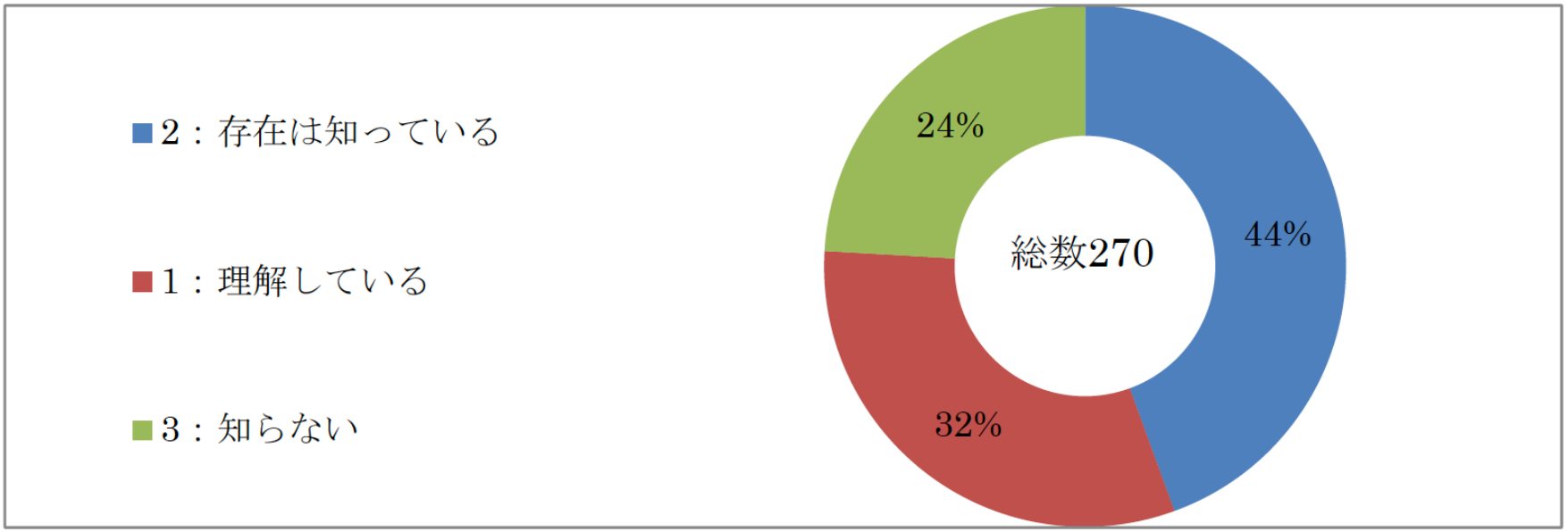
電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

19. （設問 15 及び 17 のいずれも「いいえ」と回答された方は回答不要です。）回答率 75%
貴社では QMS 省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名を使用しておりますか?



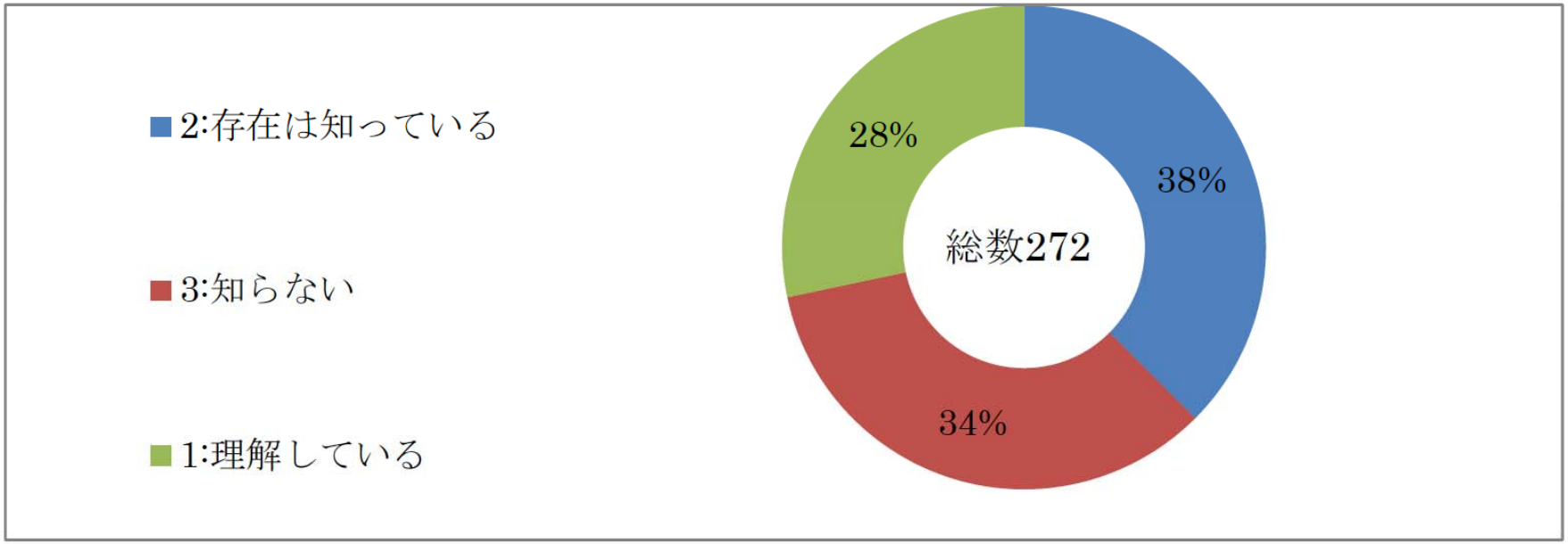
電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

21. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の 1 つである平成 17 年厚生労働省令第 44 号注 2)をご存知ですか?



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

22. 貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の 1 つである ER/ES 指針注 3)をご存知ですか?

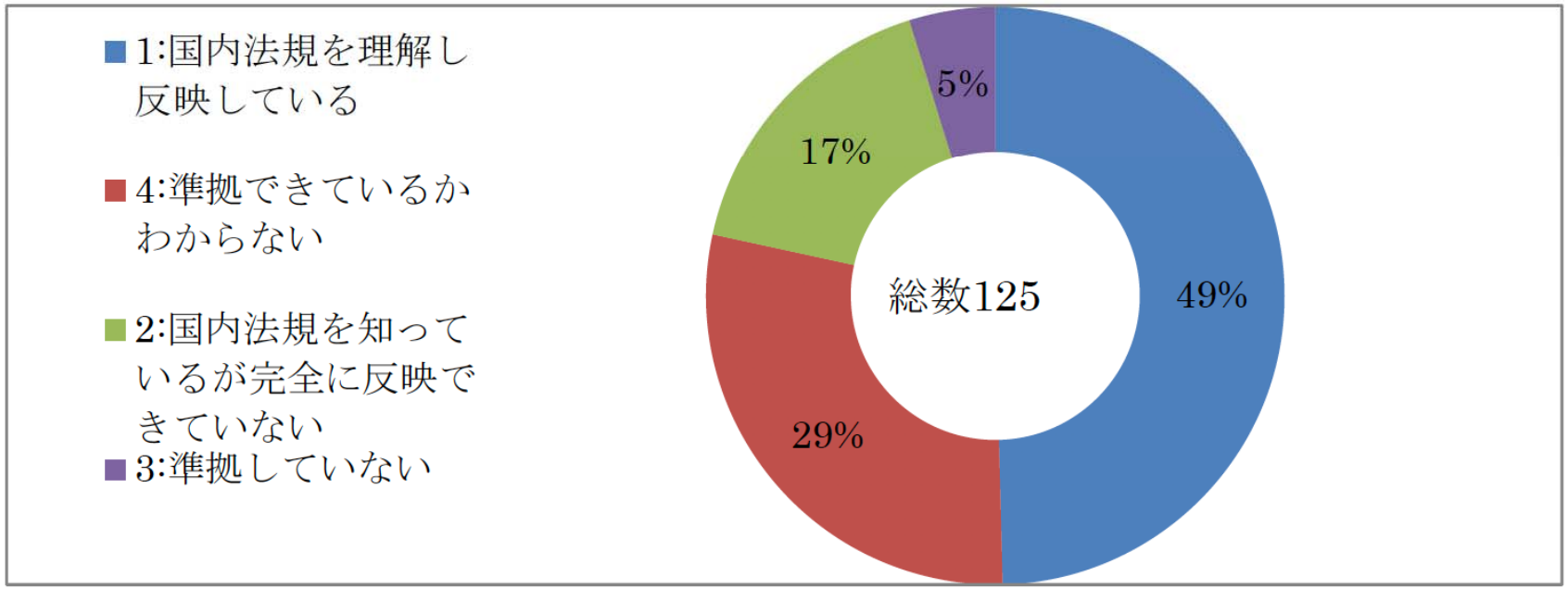


電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

コンピュータシステムにより文書、記録を電磁的に管理している企業にお尋ねします。

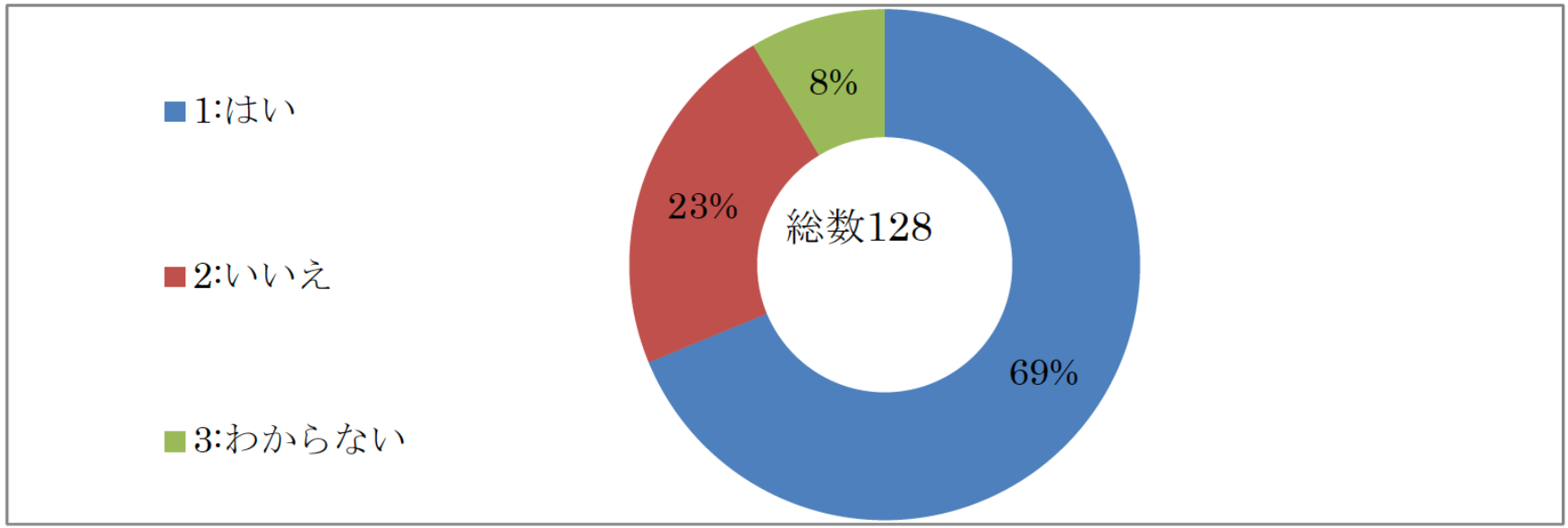
（該当しない方は回答不要です）

24.　貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、国内法規の要求事項に準拠していますか?



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

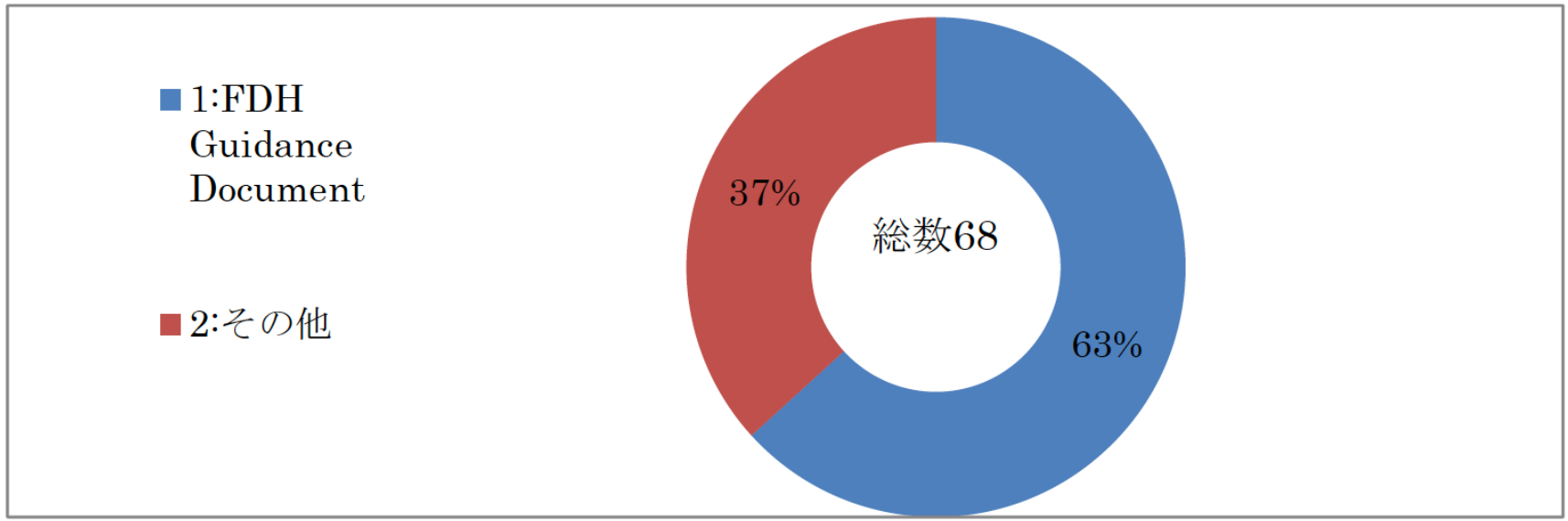
26.　貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管理は、当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施していますか?



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

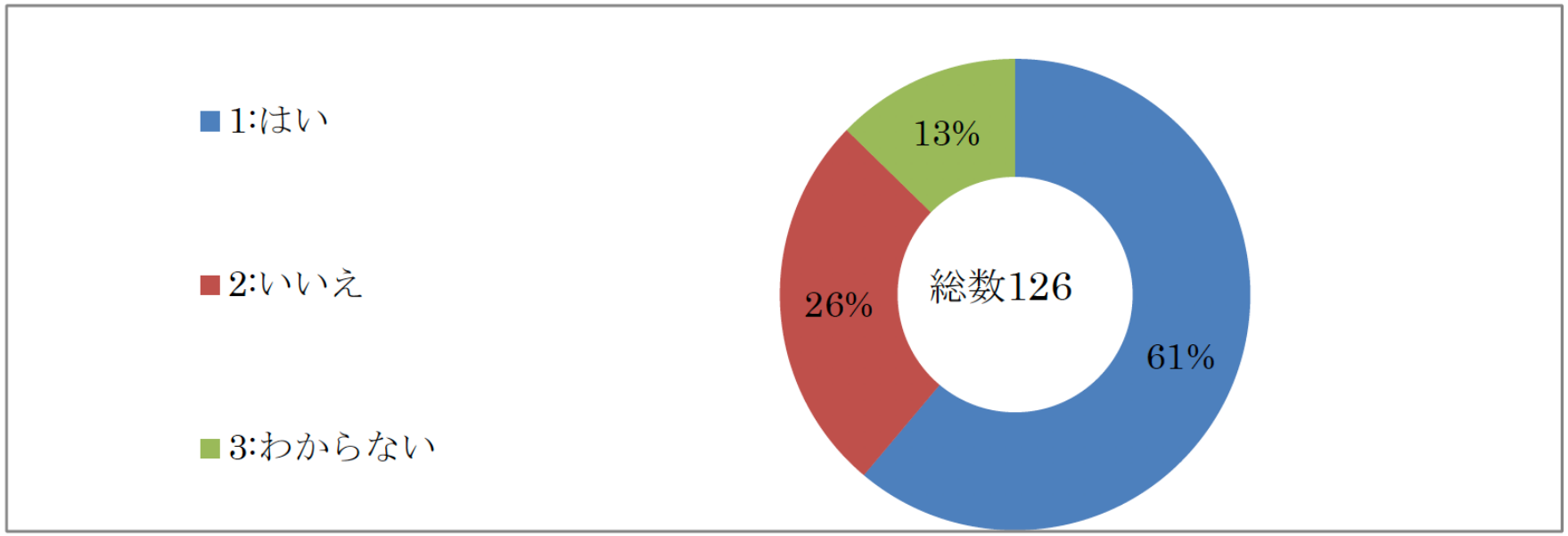
27. （設問 26 で「いいえ」、「わからない」と回答した方は回答不要です。） 回答率 77%

当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーションを実施するにあたって、準拠したガイドラインは何でしょうか?



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

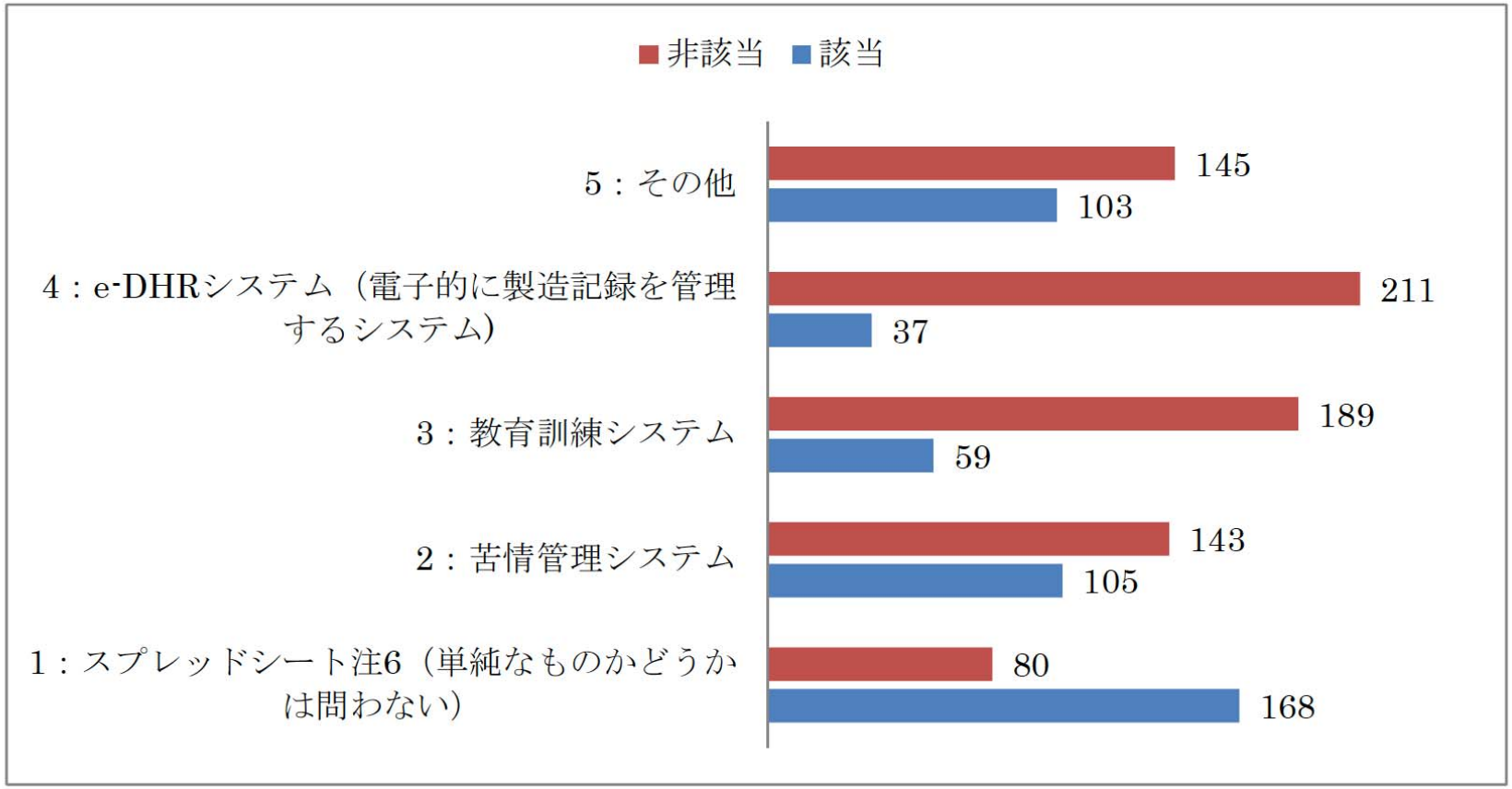
28.　当該コンピュータシステムを使用するにあたり、QMS への影響の程度、重篤度に応じたリスクアセスメントを実施していますか？



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

ISO13485:2016 で要求する「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」についてお尋ねします。

31. 貴社で使用している「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」を選択してください。（複数回答可）



電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート結果の概要

まとめ

- ✓ 紙媒体で管理している文書・記録を電子媒体に移行したい企業が40%、一部移行済み企業が40%であった。
- ✓ 回答企業の約35%はQMS文書・記録の管理にコンピュータソフトウェアを使用していた。
- ✓ 約30%の企業が電磁的記録・電子署名に関する国内法規を知らないと回答していた。
- ✓ 電磁的文書・記録の管理にコンピュータソフトウェアを使用している企業の約70%はソフトウェアのバリデーションを実施していた。

QMS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

コンピュータソフトウェアの
適用のバリデーションと言われても
どうすればいいの？

QMS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

ISO13485:2016
4.1.6

- 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
- 初回の使用前にバリデーションを行う
- ソフトウェア又は適用への変更後に、バリデーションを行う
- ソフトウェアの使用に伴うリスクに見合ったもの
- 記録は維持

- QMSに使用するコンピュータソフトウェアのバリデーションの実施を明確に要求
  使用するソフトウェアを、使用目的の範囲の条件で作動して、常に正しい結果が得られることを検証する必要があります。
  そしてこの検証活動の手順を文書化する必要があります。

- ISO13485:2016の制定を受けて、ISO/TR 80002-2:2017が2017年6月に制定

QMS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

Expert Commentary on BS EN 13485:2016

QMSに対する一般要求事項における最後の変更は、QMS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実施に関する固有の要求事項です(細箇条4.1.6)。この規格の以前の版において、設計・開発における検証及び妥当性確認の要求事項を通じて、そして、製造、監視及び測定のために使用されるソフトウェアの妥当性確認の固有の要求事項を通じて、製品(組み込み型ソフトウェア又は製品がソフトウェアである場合)のソフトウェアの妥当性確認に関する要求事項はありましたが、QMSに使用されるその他のソフトウェアのバリデーションに対する要求事項は明確ではありませんでした（行政当局としては、このようなソフトウェアのバリデーションの実施を期待していました）。このような要求事項は、例えば、企業資源計画(ERP)ソフトウエア、文書管理ソフトウエア、CAPA、内部・外部監査活動、機器の校正を管理するソフトウェアに適用されます。コンピュータソフトウェアのバリデーションに関する言い回しは、この規格の中で、ソフトウェアの異なる適用に対して、どこで記載されようとも、一貫性を持つように調整されています。

(出典：https://www.bsigroup.com/meddev/LocalFiles/ja-jp/Documents/ExpertCommentary-BS-EN-ISO-13485-ja-JP-JAPANESE.pdf)

QMS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

QMSで使用するソフトウェアの適用のバリデーションの手順：

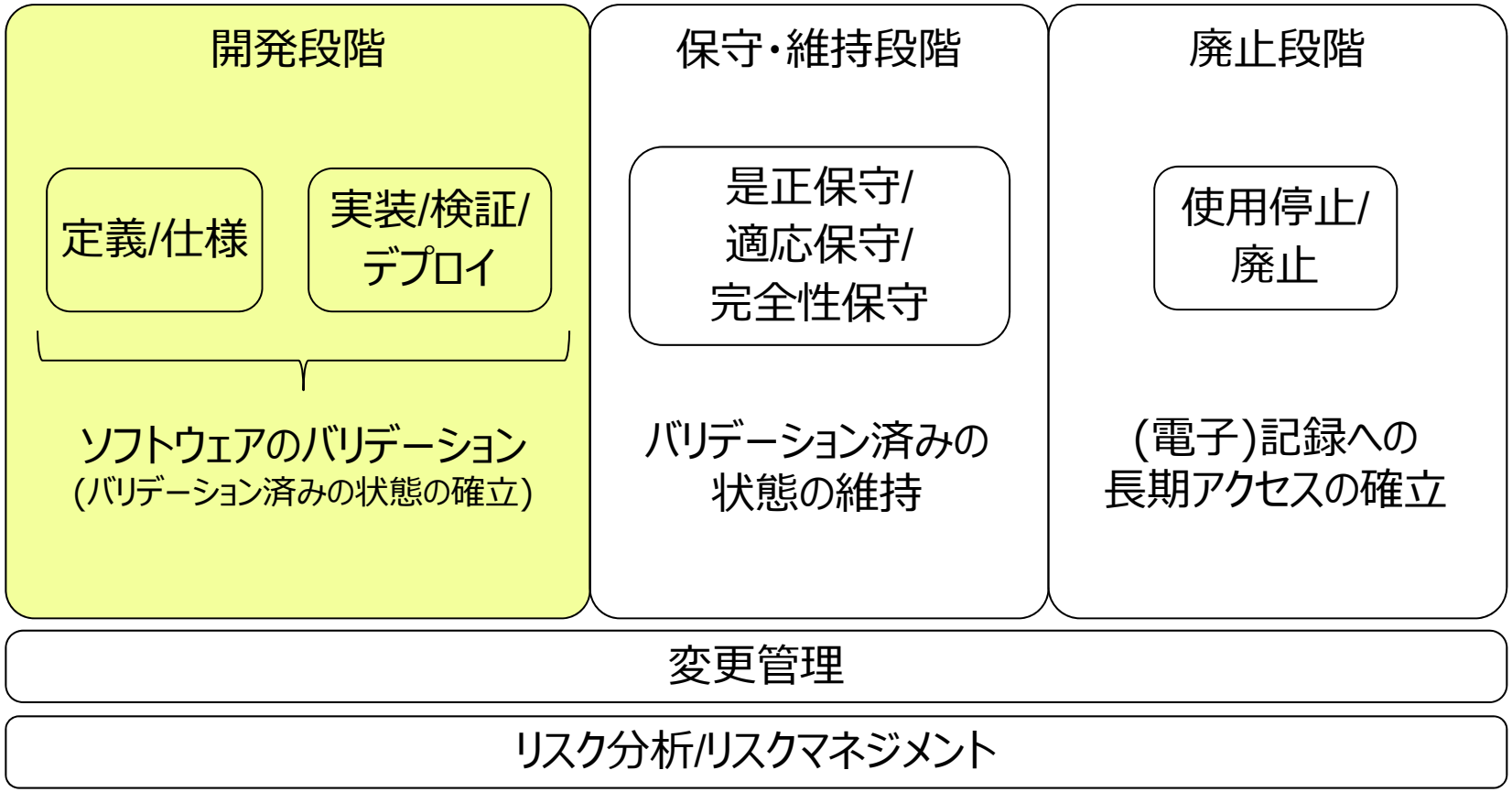
ソフトウェアの使用に伴うリスク（QMSで使用するソフトウェアが製造管理及び品質管理すべき医療機器の機能、性能及び安全性に及ぼす影響並びにソフトウェアを使用することで得られるアウトプットがQMSに及ぼす影響）を考慮し、バリデーションの必要性、その程度（バリデーション実施項目 等）を規定するとよい。

QMSで使用するソフトウェアのバリデーションの実施にあたり、参考となる規格：

- ISO/TR 80002-2:2017 Medical device software – Part 2: Validation of software for medical device quality systems
  (医療機器ソフトウェア－第2部:医療機器の品質システムで使用するソフトウェアのバリデーション)
- General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff (2002年)

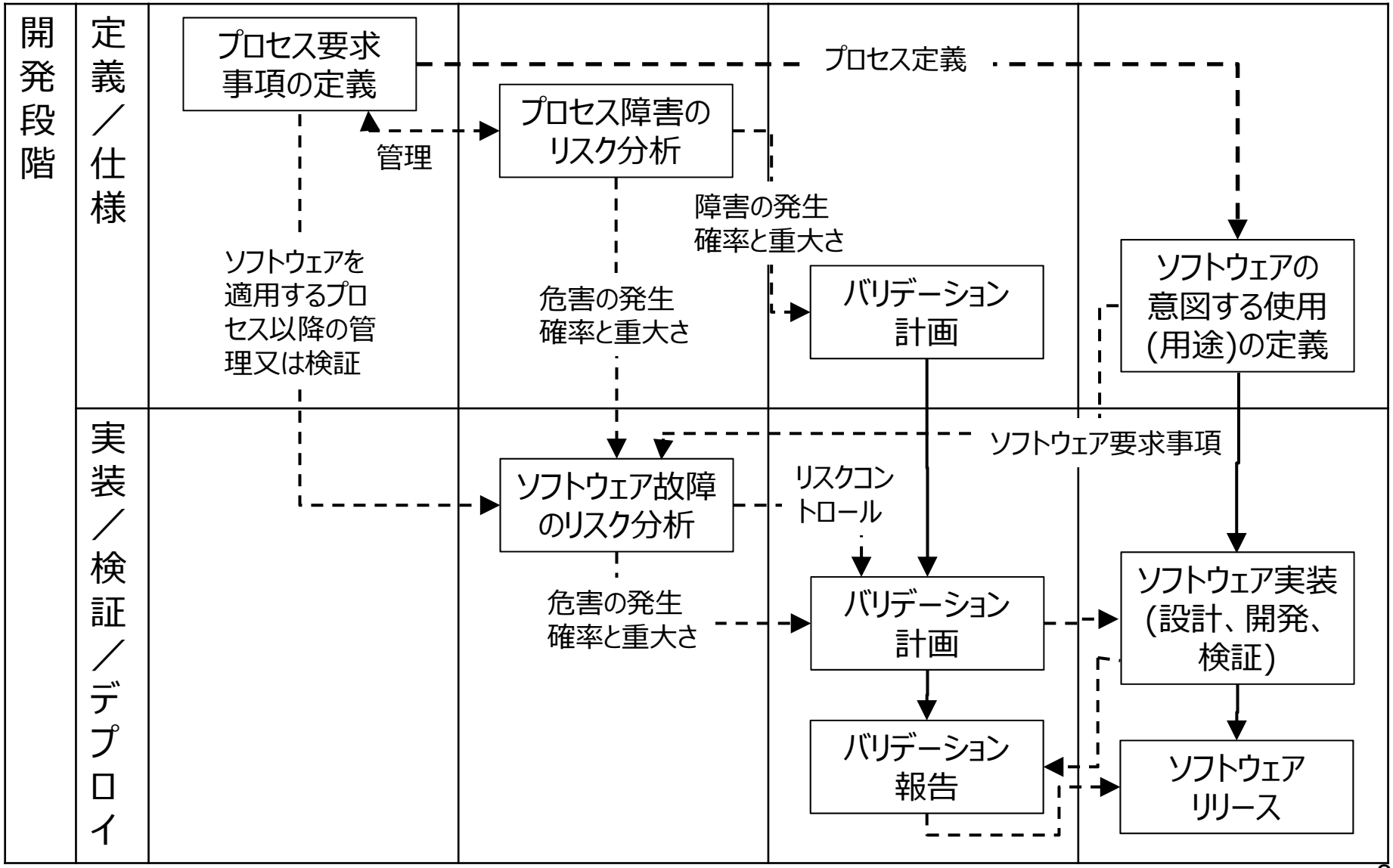
QMSで使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーション

QMSで使用するソフトウェアのライフサイクル

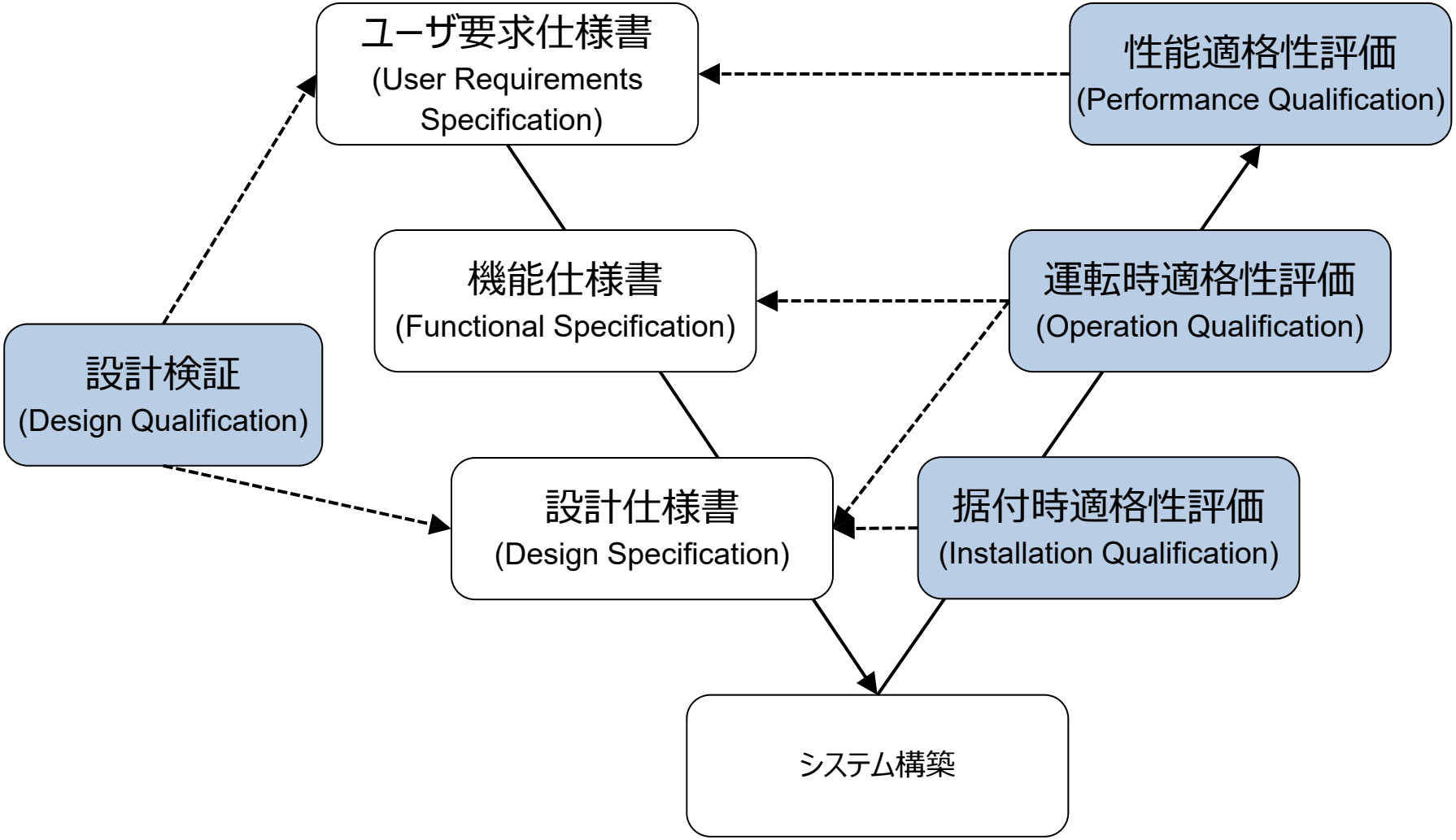


(参考：ISO/TR 80002-2:2017)

QMS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



QMS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



QMS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

【まとめ】

- ✓ 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と。
- ✓ ソフトウェアの使用に伴うリスクに見合ったバリデーションを実施すること。
- ✓ ソフトウェアが用いられる方法（適用）が適切であり、結果が要求事項を満たすこと。
- ✓ バリデーションの結果（記録）は維持すること。

ER/ES指針

ER/ESで求められて
いるのは何かな？

ER/ES指針

電子署名法

電子署名及び認証業務に関する法律 (平成12年法律第102号)

厚生労働省令第40号

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)

e-文書法

通則法：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年法律第149号)

整備法：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の施行に伴う関係法律の整備等に関する法律 (平成16年法律第150号)

厚生労働省令第44号

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)

FDA Part 11

21 CFR Part 11
Electronic Records; Electronic Signature
(1997.8.20 FDA)

参考

ER/ES指針

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について
(平成17年4月1日 厚生労働省令第44号)

ER/ES指針

ER/ES指針における電磁的記録の要求事項

- **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。
  - ✓ 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。
  - ✓ 保存情報の作成者が明確に識別できる。また、変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が識別できる。
    なお、監査証跡 (Audit Trail)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。
  - ✓ 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。
- **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。
- **保存性**
  - ✓ 医薬品医療機器法及び関連法令、関連通知等に定める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。
  - ✓ 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。
  - ✓ 保存された電磁的記録について真正性、見読性及び保存性が確保されている。

ER/ES指針

<u>タイム・スタンプ</u>

ある時刻にその電磁的記録が存在していたこと、及びそれ以降に改ざんや変更がされていないことを証明するための技術

日時の不正設定や誤設定の防止対策としての要求事項

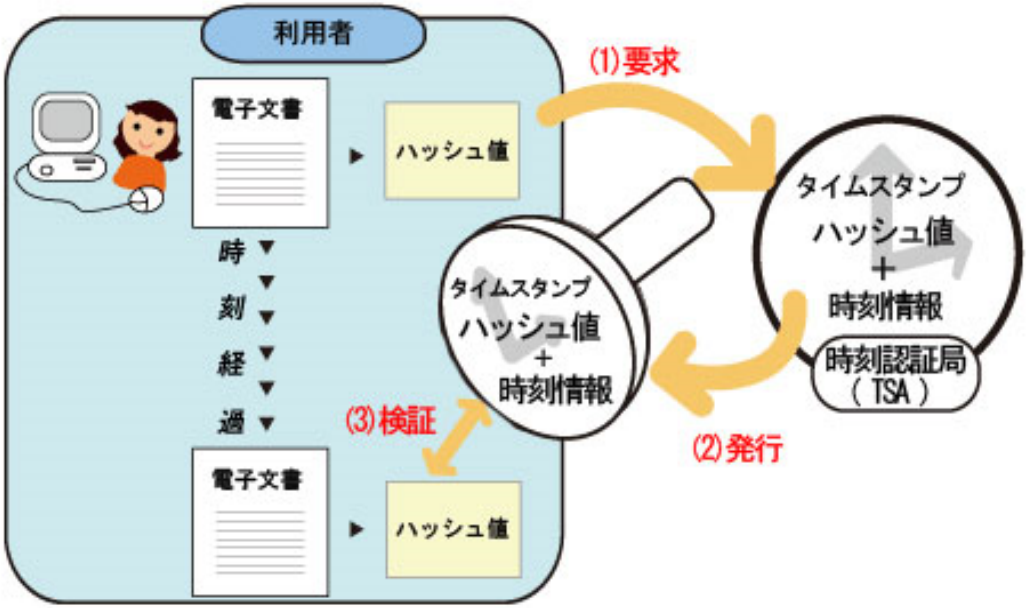


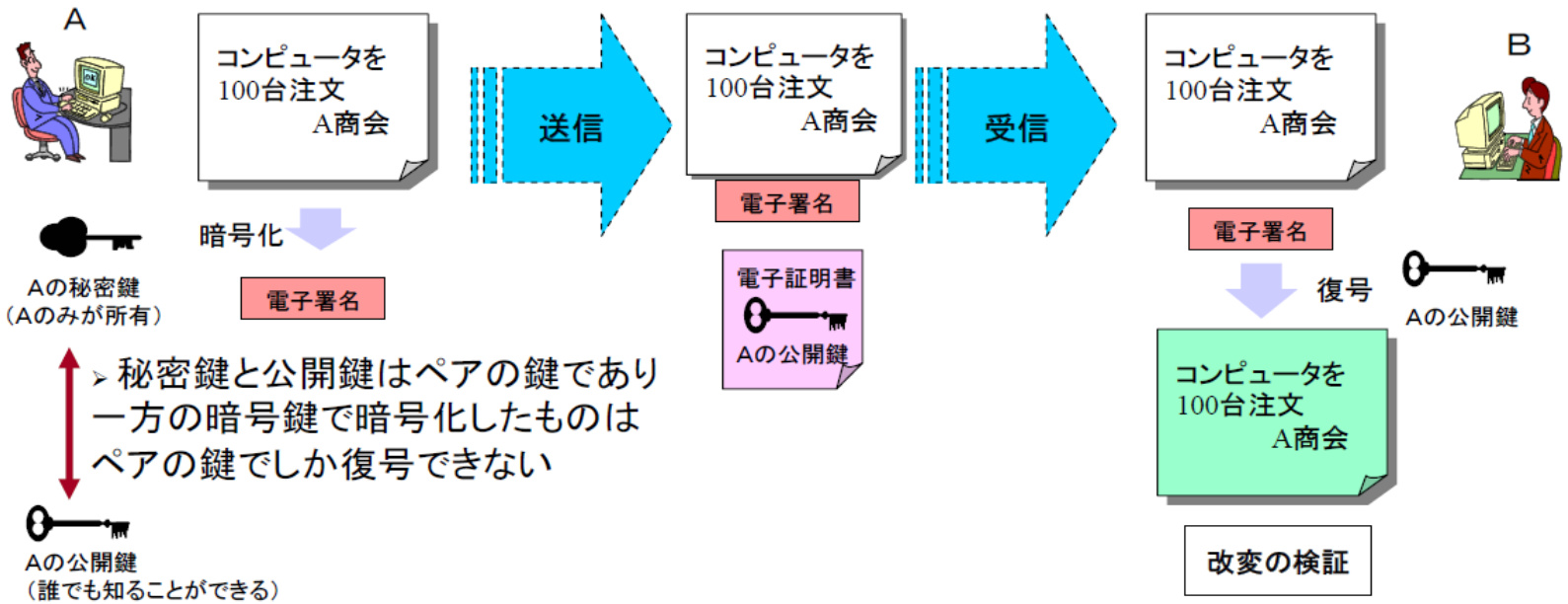
図2　タイム・スタンプの概要　　（出典）一般社団法人　日本データ通信協会
（参考：総務省ホームページ https://www.soumu.go.jp/main_sosiki/joho_tsusin/security/basic/structure/05.html ）

ER/ES指針

電子署名とデジタル署名

- **電子署名**

  電磁的記録に対し、手書き署名又は捺印と同等のものとして行われる署名で、個人又は法人が作成、採用、確認、承認する一連の記号を電子化して構成したデータと定義されている。特定の技術に限定されていない。



（出典：総務省ホームページ）
https://www.soumu.go.jp/main_sosiki/joho_tsusin/top/ninshou-law/law-index.html

ER/ES指針

- **デジタル署名**

  署名者認証の暗号化技術等に基づく電子署名と定義されている。ER/ES指針において、デジタル署名は電子署名の形態の一つと考えられる。デジタル署名の例として、PKI（Public Key Infrastructure: 公開鍵暗号基盤）がある。デジタル署名は、後述するオープン・システムの利用の場合に適用が検討される技術である。

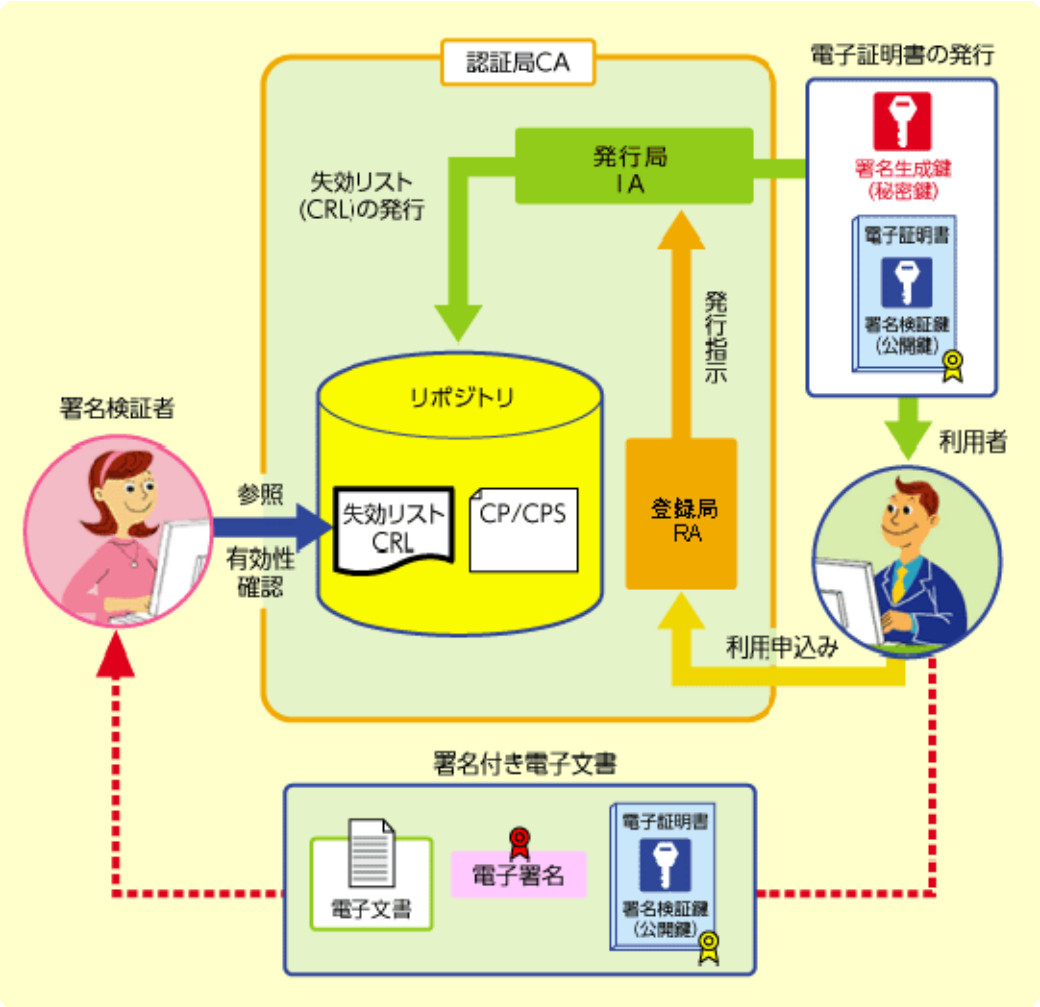
ER/ES指針における電子署名に対する要求事項：

- ✓ 「電子署名及び認証業務に関する法律」（平成12年法律第102号）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、適切に実施されている。
- ✓ 各個人を特定できる唯一のものである。他の誰にも再使用、再割当しない。
- ✓ 署名者氏名、署名日時、署名の意味（作成、確認、照査、承認など）が明示されている。
- ✓ 不正利用を防止するため、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。

ER/ES指針

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

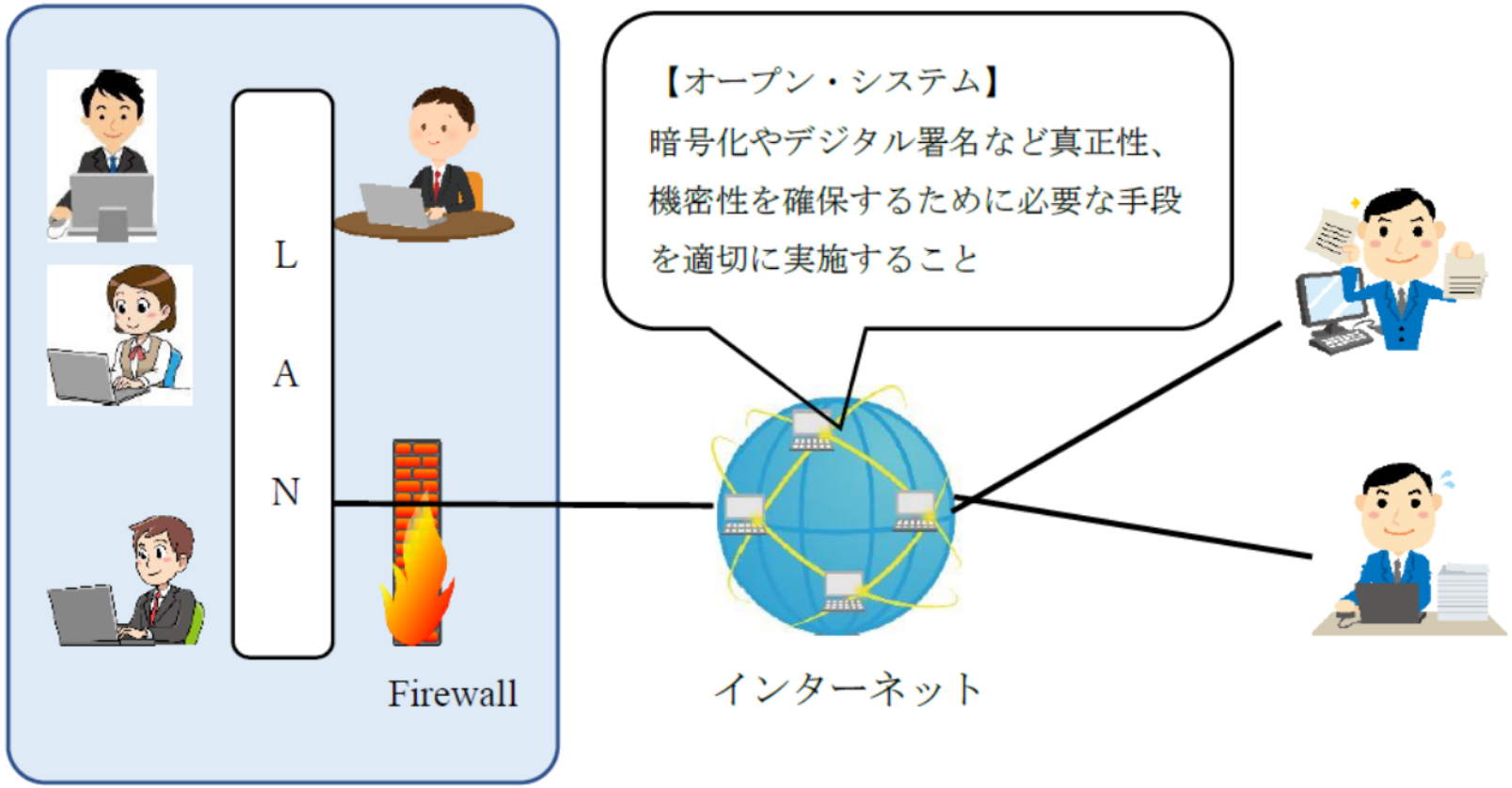
PKIは暗号化技術に基づく電子署名方法であり、ER/ES指針に示されるデジタル署名に相当する。本邦では、電子政府、電子自治体などで広く採用されている技術である。



(出典：一般財団法人日本情報経済社会推進協会)
https://esac.jipdec.or.jp/intro/publicKeyInfrastructure.html

ER/ES指針

オープン・システムとクローズド・システム



オープン・システムのイメージ

ER/ES指針

監査証跡（Audit Trail）

一般的にログと言われるもので、データの作成、変更などの都度に「いつ、誰が、何を、どうして（理由）、変更前の記録、変更後の記録」をコンピュータソフトウェアが自動的に記録するものである。この監査証跡を適切に記録することで、事後の追跡を可能にすると共に故意・過失による電磁的記録に対する改ざん、変更、削除、消去などの操作を抑制する。そのため、監査証跡自体の修正、削除を防止する仕組みも必要となる。

ER/ES指針

電磁的記録利用システムに対するコンピュータ化システム・バリデーション

- ✓ ER/ES指針では、電磁的記録を作成し、保管するシステムは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ている。
- ✓ CSVとは、システムが電磁的な文書及び記録の完全性、正確性、信頼性の確保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、と考えられる。
- ✓ コンピュータ化システムをその運用手順書に従って運用したとき、要求事項（真正性、見読性、保存性及び意図された要件）とおりに動作することを確認し、確認の結果を文書化することでバリデーションされたこととなる。

【参考情報】（主に医薬品分野で利用されているガイダンス文書）

- Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations (FDA、2007年)
- PIC/S Guidance: Good Practices for Computerized Systems in Regulated “GXP” Environments (2007年)
- GAMP 5 – A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems (ISPE、2008年)
- Guidelines on Validation – Appendix 5 Validation of Computerized Systems (WHO、2006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（平成22年10月21日付け薬食監麻発1021第11号）

ER/ES指針

QMS省令とER/ES指針の関係

- 平成16年法律第149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」
  ⇨民間事業者等が行う書面の保存等に関し、電磁的方法により行うことができるようにするための共通事項

- 平成17年厚生労働省令第44号「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等における情報通信の技術の利用に関する省令」
  ⇨QMS省令において規定される文書及び記録は電磁的に保管することが認められてきた。

- 電磁的方法により文書及び記録の作成、保管する場合にあっても、ISO 13485及びQMS省令における文書管理、記録管理の要求事項は同様に対応すべきことに変わりはない点に留意する必要がある。

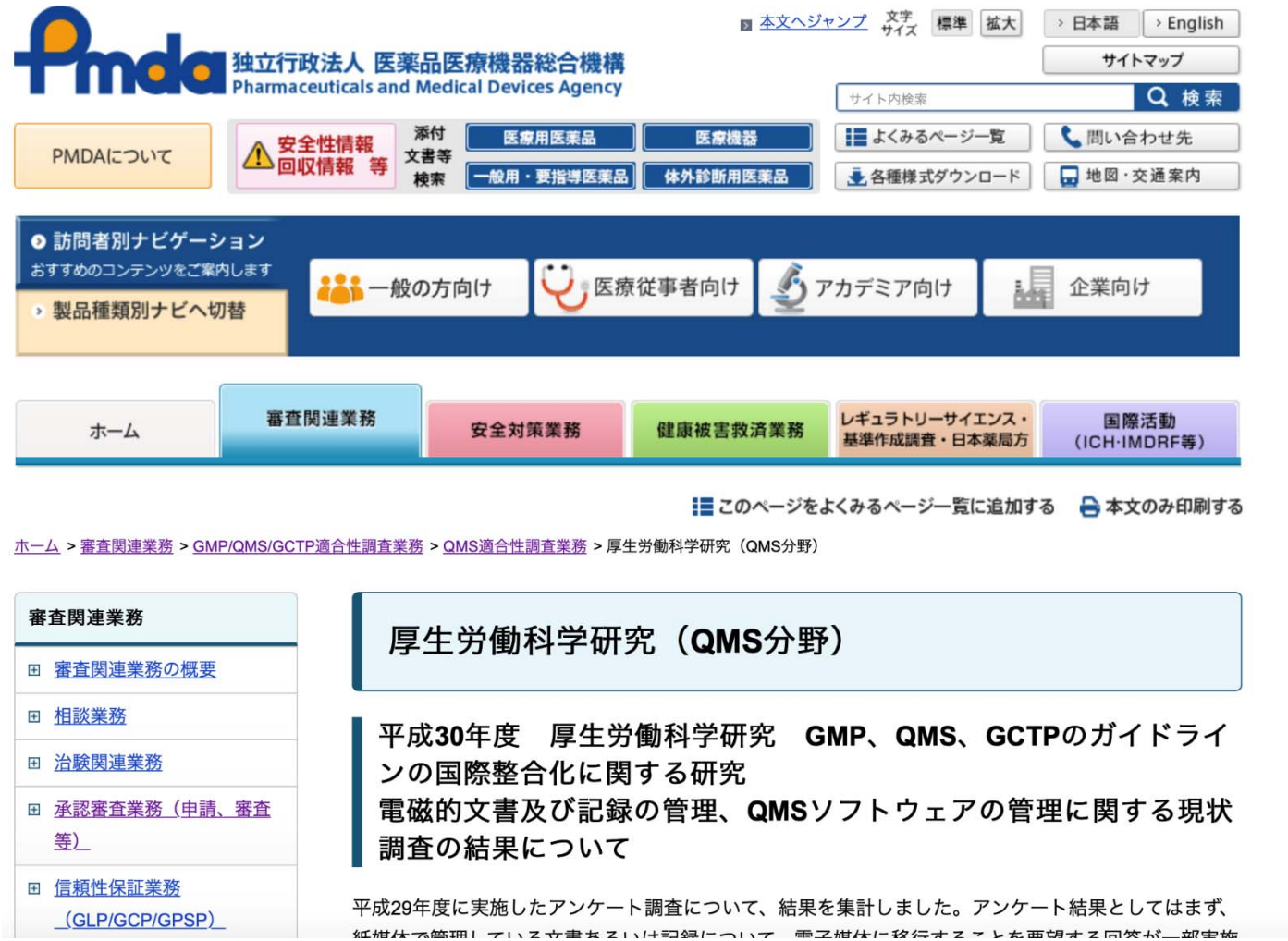
ER/ES指針

QMS省令逐条解説では、製品の製造管理及び品質管理に関する記録を電磁的記録として作成し、保管するために必要な、以下のような措置を明示している。

- 電磁的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の記録の保護（真正性）
- 電磁的記録のディスプレイ装置への表示又は紙媒体への印刷（見読性）
- 電磁的記録の保管（保存性）

最後に

厚生労働科学研究（QMS分野）



https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/qms/0006.html

簡易相談の受付

相談内容：

- ✓ 製品群の適切性
- ✓ 製品に係る登録製造所の妥当性
- ✓ 調査の合理化が可能かの検討 等

※ 法令や通知、その他PMDAからの案内文に記載されているものについては、担当者から電話で回答する場合があります。

- 手数料は1相談（30分）あたり、25,400円

相談手続きの詳細は

↓

https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0015.html

電話・FAXによる問合せの受付

問合せ内容：

- ✓ QMS適合性調査申請時に添付すべき資料について
  （差換え、申請窓口、振込等は審査業務部にご確認ください）
- ✓ QMS適合性調査全般に関する苦情
  （医療機器品質管理課へご連絡ください）

- 医療機器品質管理課への連絡先

  TEL: 03-3506-9402

  FAX: 03-3506-9405

  (調査員は外出の機会が多いため、FAXでお問合せください)

ご清聴ありがとうございました