

臨床試験データの電子的取得
に関するガイダンス追補

2012年1月10日

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

目次

はじめに	2
1. 電子的に収集した PRO を承認申請に利用できるようにするための要件	3
1.1 ePRO/ePRO システムとは.....	3
1.2 典型的な ePRO システムのビジネスモデル	3
1.3 規制上の要求事項.....	5
1.4 GCP の要求事項.....	5
1.5 ER/ES の要求事項.....	7
1.5.1 真正性の要件・運用	7
1.5.2 見読性の要件・運用	9
1.5.3 保存性の要件・運用	9
1.5.4 オープン・システム利用時の要件・運用	10
2. 中央検査機関からデータを電子的に直接取得する際の留意事項	11
2.1 中央検査機関の適格性確認.....	11
2.2 電子データの転送・変換プロセスの確認.....	11
2.3 直接閲覧によるデータの確認.....	11
2.4 データ受入れの確認.....	12
3. eCRF に用いられる電子署名の要件.....	13
3.1 規制上の要件.....	13
3.2 運用のあり方.....	13
用語の定義	16

はじめに

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会は、2007年11月、自主ガイダンスとして、臨床試験データを電子的に取得する際に満たすべき要件をまとめた「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス」（以下「2007年版ガイダンス」という）を発行した¹。

2007年版ガイダンスの対象は、実施医療機関でEDCシステムにより作成されたデータ（eCRF）とその監査証跡、及び中央検査機関などから電子的に入手されたデータに限定していた。しかし、近年、2007年版ガイダンスで対象としていなかった Electronic Patient Reported Outcomes（ePRO）システムの運用が徐々に開始されてきている。ePROシステムは、被験者の治験実施計画書の遵守状況を把握でき、また、被験者自身の報告データを高品質に入手できる有用な手段であり、今後、利用が増加することが予想される。

一方、ePROシステムでは、データが開発業務受託機関で管理され、また一旦デバイスに蓄積したデータがベンダーのサーバーに送信されることもある。このため、e-CRFを対象に作成した2007年版ガイダンスをそのままePROシステムに適用することはできない。もちろん、法令に則って適切に作成された記録でなければ、承認申請資料としての要件を満たさないことは言うまでもない。

そこで、今回、ePROシステムを利用する上での留意事項を共通認識とするために、2007年版ガイダンスの追補として本書をまとめるに至った。

また、これに合わせて、2007年版ガイダンス発行時、既に作成者と規制当局との間で認識されていた課題「中央検査機関から直接入手した電子データと実施医療機関の原資料との同一性に対する依頼者の説明責任に対する考え方」に焦点を当て、一部内容を見直した。

更に、eCRFに用いられる電子署名の要件についても、規制上の要件並びに運用のあり方の観点から整理することとした。

本書では、「第1章 電子的に収集したPROを承認申請に利用できるようにするための要件」にePROシステムを利用する際の対応すべき規制上の要件とその運用について、「第2章 中央検査機関からデータを電子的に直接取得する際の留意事項」として中央検査機関から直接入手した電子データについて2007年版ガイダンスを見直した内容、及び「第3章 eCRFに用いられる電子署名の要件」を追補としてまとめた。

1) _____

¹ <http://www.jpma.or.jp/about/basis/guide/pdf/20071101guidance.pdf>

1. 電子的に収集した PRO を承認申請に利用できるようにするための要件

1.1 ePRO/ePRO システムとは

被験者から直接得られた被験者の健康状態のあらゆる側面に関する評価結果で、その評価結果に医師や他の者による解釈が追加されないデータは、患者報告アウトカム (PRO : Patient-Reported Outcome) と呼ばれている (参考資料：業界向け指針 患者アウトカム (Patient-Reported Outcome)の測定法：医療用製品開発における効能表示を裏付けるための方法 ISPRO 日本部会ワーキンググループ翻訳版)。近年、PRO を電子的に収集するような治験が多くなってきた。本ガイダンスでは、電子的に収集した PRO を「ePRO」と呼び、また、PRO を原資料として取得し臨床試験のデータベースに取り込む仕組みを「ePRO システム」と呼び、議論を進める。

尚、本ガイダンスは PRO を電子的に収集するための要件をまとめたもので、PRO そのものの収集方法や活用方法等を対象としたものではない。

1.2 典型的な ePRO システムのビジネスモデル

紙で入手していた PRO を、電子データ (すなわち ePRO) として受領するには、被験者がデータを入力する資材 (例、デバイス) や環境 (例、インターネット回線、電話回線) の準備、被験者データの管理データベースへの送信手順、収集された被験者データの治験責任医師等及び治験依頼者への提供手順、治験終了時の保管場所と保管手順を規定する必要がある。PRO の定義にあるように、被験者からのデータは誰からも介入されない、つまりデータ変更がされない仕組みを構築する必要がある。

図 1 に ePRO システムの典型的なビジネスモデルを提示する。被験者はデバイス、IVRS (Interactive Voice Response System)、もしくは IWRS (Interactive Web Response System) を介して PRO を入力する。入力されたデータは原資料としてベンダーのサーバーに格納される。この際のベンダーは、いわゆる「信頼できる第三者機関 (trusted third party)」という立場で原資料の信頼性を確保することになる。

試験実施中、医療機関側担当者及び依頼者側担当者は、必要に応じてベンダーのサーバーにある ePRO を Web 等を通じて閲覧することができる。依頼者は ePRO を自身の臨床試験データベースに取り込む。試験終了後、ベンダーのサーバー上にある原資料は、真正性を確保するために必要なプロセスを通じて PDF 等、必要な見読性、保存性を確保し得るフォーマットで、CD-R などの一般的な媒体に移行され医療機関に保存される。

ここで、図 1 中のそれぞれのデータの位置付けについて説明を加える。

まず、IVRS 又は IWRS を使用した ePRO システムの場合、サーバー上のデータは PRO が直接記録された最初の (つまり Original の) データなので、原データとして扱われる。よって、データのみでなく、入力証跡と (修正が発生した場合には) 修正履歴が当然含まれていなければならない。

一方、デバイスを用いた ePRO システムの場合には、デバイスに保存されたデータが被験者によって作成された最初の記録であり、原データとして扱われる。よって、デバイス単体についても ER/ES ガイドラインを遵守する必要がある。すなわち、バリデートされていることを前提に、真正性、見読性、保存性の要件が満たされていなければならない。この要件には、デバイスに保存されたデータが変更可能な場合には、監査証跡が記録されることも含まれる。加えてサーバーへのデータ送信にオープンシステムを経由する場合には、暗号化等の手段を追加しなければならない。尚、デバイスに保持されているデータは、耐久性（durability）に欠けるため、検証によって保証された方法で速やかに耐久性のある ePRO サーバーにデータを移行させる必要がある。

次に、試験終了後にサーバーから CD-R などの媒体に移行させたデータの位置付けであるが、原資料の移行の意図を持って監査証跡も含め正確にデータが複製されていることが検証によって保証されている場合、データを移行した CD-R などの記録媒体は新たな原資料となる（注：正確な複製であることが検証によって保証された複製物又は転写物は GCP の原資料の定義に含まれている）。原資料移行の意図を持ってデータが複製されているので、移行の後は当該 CD-R などの記録媒体が原資料となり、サーバー上のデータは原資料という位置付けではなくなる。

一方、治験依頼者がベンダーから入手しデータベースに格納しているデータは、単なるデータセットである。このデータセットは解析に供せられるものであるが、これには通常、データ入力証跡、修正証跡などは含まれておらず、ベンダーからデータは提供されているものの、ePRO の原資料が依頼者側に移行しているわけではない。

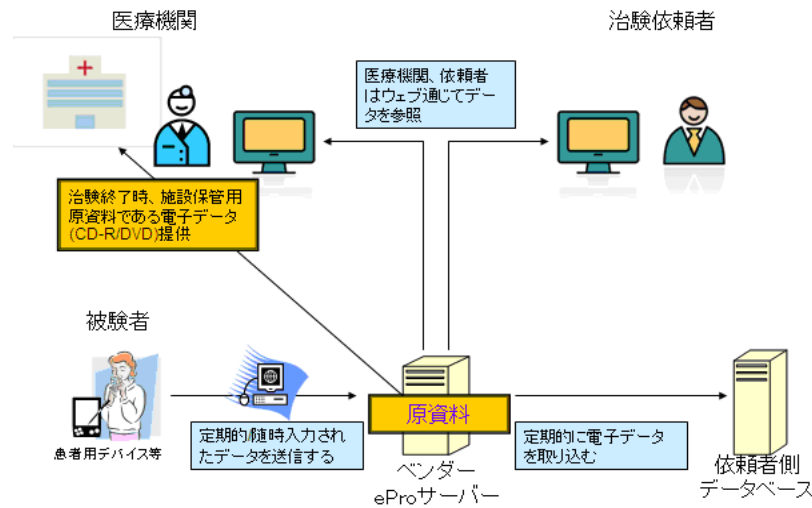


図 1.典型的な ePRO システムのビジネスモデル

1.3 規制上の要求事項

下記の規制によって、医薬品等の申請等に関する資料について電磁的記録による申請や保存が認められており、その場合の留意事項についても定められている。

- 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（以下、「e-文書法」という））
- 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 年厚生労働省令 44 号（以下、「主務省令」という））
- 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 日付け厚生労働省医薬食品局長通知（以下、「ER/ES」という））

PRO を電子的に取り扱う ePRO システムも、仕様の検討及び運用を実施する場合、上記規制要件を遵守する必要がある。また、上記以外にも以下の規制要件を遵守する必要がある。

- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号（以下、「GCP」という））
- 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（平成 20 年 10 月 1 日付け薬食審査発第 1001001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。但し、平成 24 年 4 月 1 日以降にあつては平成 23 年 10 月 24 日付け薬食審査発 1024 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（以下、「GCP 運用通知」という））

1.4 節及び 1.5 節で、特に ePRO システムを利用する場合に遵守すべき GCP の条項と ER/ES の要求事項を取り上げる。

1.4 GCP の要求事項

治験に関する記録（文書及びデータを含む）の保存については、GCP で規定されており、治験依頼者においては、GCP 第 26 条（記録の保存等）の要件を、医療機関においては、GCP 第 41 条（記録の保存）の要件を満たす必要がある。

また、GCP 運用通知の第 26 条 第 1 項の 3 にデータの処理に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）を用いる場合の要件が、以下のように定められている。

治験依頼者は、データの処理に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、次の事項を実施すること。

- 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。
- 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。
- 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。

ePRO システムもこの電子データ処理システムに該当するので、使用する ePRO システムを選定するにあたり、上記の要件に留意する必要がある。

また、ePRO システム内のデータについて演算処理などのデータ変換を行う場合には、GCP 運用通知の第 26 条 第 1 項の 4 にて規定されている以下の要件を満たす必要がある。

治験依頼者は、処理中にデータの変換を行う場合には、処理前のデータと処理後のデータを常に対比し得ることを保証すること。

また、GCP 第 41 条では、原資料を含む実施医療機関において保存すべき記録の保存についての要件が規定されている。

被験者の評価を直接電子的に記録する ePRO システムの場合、ePRO システムのサーバーに格納されたデータが原資料となることが想定される。よってこの場合、それらの ePRO の原資料は CRF で収集するデータと異なり実施医療機関の管理下にないため、治験依頼者としてどのデータが原資料となるのかを文書化しておくことは必須である。

例えば、デバイスを利用した ePRO システムの場合は、一時的にデバイスにデータが保管され、あらかじめ規定された時期や方法でデバイスから ePRO サーバーにデータが転送される。このような仕組みの場合、デバイスに保存されたデータが一時的に原資料となり、データが ePRO サーバーに移行された後は ePRO サーバー上のデータが原資料となる。原資料を治験実施計画書等で特定し、いつ、どこに原資料が保管されるかを文書化する必要がある。

尚、ePRO は「治験を行うことにより得られたデータ」であることから、その原資料は GCP 第 26 条で「適切に保存しなければならない」とされている期間、保存に耐え得る耐久性を有している必要があることに留意しなければならない。

1.5 ER/ES の要求事項

PRO を電子的に取り扱う ePRO システムでは、ER/ES の「3. 電磁的記録利用のための要件」を遵守する必要がある。すなわち、真正性、見読性及び保存性を確保することが必要である。尚、この場合、ePRO システムはコンピュータシステムバリデーション (CSV) によりシステムの信頼性が確保されていることを前提とする。

また、インターネット等のオープン・システムを利用する場合は、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が追加要件となる。

次の項から、これら 4 点に関する要件ならびに運用について記載する。

1.5.1 真正性の要件・運用

ePRO システムが完全で、正確で、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。すなわち、真正性を確保するには、下記の要件を満たす必要がある。尚、入力とは新規にデータを作成すること、データ修正とはデータの変更及び削除を指す。

- 1) ePRO システムは、利用者の責任に応じた権限を付与でき、付与された権限に基づき意図したデータが正しく入力される仕組みになっている。
 - ユーザー管理と権限設定が、事前に設定した規則に基づき適切に行われていること。
 - システムアクセス時の本人性が確保されていること。

最低限二つの要素を組み合わせることでアクセスできること。例えば、携帯情報端末のようなデバイスを利用した ePRO システムの場合、実施医療機関側の管理担当者がデバイスに登録する被験者 ID (症例番号) と被験者が入力するアクセスコード (PIN ナンバー又はパスワード) にて本人性を確保し、IWRS を利用した ePRO システムの場合では、被験者が入力する ID とパスワードにて本人性を確保する。
 - 教育訓練により適正運用され、コンプライアンスの確保がなされていること。

ePRO の入力者は被験者であるため、意図したデータを収集し、治験のデータの質を向上させるためにも、分かり易いマニュアルの整備や、治験を開始する前に ePRO システム関連機器を用いた被験者へのトレーニングは不可欠である。その際、基本的な機器の取扱いやパスワードや ID の管理についてもトレーニングに含めることに留意する。また、デバイスの不具合や、アクセスコードを忘れるなどにより、データの欠測や、結果として紙媒体からの転記の発生によるデータの信頼性の低下を最小限にするため、ヘルプデスクを準備しておくことが望ましい。
 - ePRO システムのユーザー受入れ検査によって、以下が確認されていること。

入力したデータが意図したとおりに正確に記録され、ディスプレイ画面などで確認でき、入力されたデータが正確にサーバーに転送され、また、付与された権限に基づき意図したデータが正しく入力される仕組みがある。

- 監査証跡を自動的に残すことができること。
すなわち、入力されたデータと共に、入力日時と入力者が記録され、データ修正が必要な場合は、入力済みのデータを消去することなく修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者・修正者が識別される改変不可能なログとして自動的に残すことができる仕組みがある。
- 正確なタイムスタンプ（データが入力された日時）が記録されること。
ePRO システムを使用することの大きなメリットとして、データ入力された際のタイムスタンプの記録があるが、そのタイムスタンプが正しい日付・時刻に設定されていることが要求される。

2) ePRO システム及び運用手順において、セキュリティが確保されている。

- 監査証跡から、データ入力者、入力データ、入力時期が調査できること。修正があった場合は、修正者、修正内容、修正時期が調査できること。
- 不正アクセスを防止、あるいは検出する仕組みがあること。
例えば、デバイスを紛失しても、デバイスにアクセスするにはアクセスコードを必要としたり、デバイスのデータをダウンロードするためには、特定の機器あるいはプログラムが必要となる仕組み等である。

3) 患者日誌などの紙の PRO を利用して臨床データを収集した場合と同じレベルの品質が、プロセスの運用・管理により確保されている。

- ePRO システムにより収集されたデータが、どの時点でどこに保管されるかが特定され、文書化されていること。
- 試験終了時に、ベンダーの ePRO サーバー内にて管理される監査証跡も含めた電子データを、あらかじめ検証によって保証された方法で CD-R などデータの改ざん防止対策が取られている記録媒体に移行し、実施医療機関に「原資料」として提供されること。

4) ePRO（ユーザーのリストや権限情報等の情報も含む）のバックアップが適切に実施されている。

- 文書化された手順により、最新のデータが定期的にバックアップされ、不測の事態が生じた際には、あらかじめ定められた手順によりデータが再現できること。
- ハードウェア・ソフトウェアに障害が発生した場合には、あらかじめ定められた手順により環境を再現できること。

5) 運用途中で ePRO システムを改訂する場合、改訂に伴う作業が適切に実施されている。

- ePRO システムの改訂には、ePRO システムのバージョンアップに関わる改訂、入力画面の改訂、並びに自動クエリーのプログラミングの追加、修正、削除などの改訂が含まれるが、いずれの改訂も、CSV によりシステムの信頼性が保証されていること。
- ePRO システムの改訂に伴い、データの移行を行う場合は、検証された手順で変換・エクスポートされ、その結果が変換・エクスポート以前の原データと一致していることをバリデーション資料で提示できること。
- バリデーション資料等の記録書類の改訂についても、改訂・変更管理の手順をあらかじめ定め、これによってバリデーション資料等の記録書類の作成、改訂の記録を時系列に追跡できる履歴を維持すること。

1.5.2 見読性の要件・運用

ePRO システムに入力された全てのデータ及び監査証跡が、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）できること。また、その出力が見やすく、扱いやすいこと。

ePRO システムにて収集したデータで安全性や有効性を評価、あるいはモニタリングする必要がある場合は、治験期間を通じて随時 ePRO システムで収集されたデータを閲覧できる必要がある。

また、治験終了後、保管用の記録媒体にデータ及びデータの監査証跡が移行された後も、記録の保存期間内は容易に閲覧できるよう、見読性が ePRO システムと同様に保たれていること。

1.5.3 保存性の要件・運用

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必要がある。

- 1) ePRO システム上の電磁的記録（データ及びデータの監査証跡）の保存性に関する要件
 - 電磁的記録の維持方法について、適切なリスク評価を行い文書化されていること（手順書の作成）。
 - 電磁的記録は、紙での原資料保存と同等の運用の管理下に置かれていること（保存管理者を定める、セキュリティを保持する等）。
 - ePRO サーバー上の電磁的記録は、規制当局の調査等に対応できるよう、保存期間中いつでも直ちに検索可能であること。

- 2) ePRO デバイス上の電磁的記録を ePRO サーバーに移行する場合の保存性に関する要件
 - 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。
 - ePRO デバイス内のデータを ePRO サーバーに移行する際には、あらかじめ検証された自動変換又はエクスポートの方式により、記録の内容と意味を保持して移行されること。

- 3) ePRO サーバー上の電磁的記録を他の記録媒体に移行する場合の保存性に関する要件
 - 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。
 - ePRO サーバー上のデータを保存用の記録媒体に移行する際には、あらかじめ検証された自動変換又はエクスポートの方式により、記録の内容と意味を保持して移行されること。
 - 保存用に適切な記録媒体が用いられている。すなわち、長期保存可能でデータの改ざん防止対策が取られている記録媒体が使用されていること。

- 4) ePRO システムの保存に関する要件
 - データ移行後 ePRO システムを維持しない場合であっても、ePRO システムの要求仕様、設計、検証過程等を確認できるようにバリデーション資料等の記録書類が保存されていること。
 - ePRO システムのソフトウェアを保存する場合は、新たなコンピュータ環境でも見読性が保持されること。すなわち、データ移行後、ePRO ソフトウェアを保存し、必要に応じてサーバー上に再度インストールして保存性の要件を満たすことを意図している場合には、新たなコンピュータ環境でも見読性が保持されることを保証すること。

1.5.4 オープン・システム利用時の要件・運用

ePRO システムの電磁的記録を作成、変更、維持、保管、取出又は配信をするためにオープン・システムを利用する場合は、1.5.1 から 1.5.3 に示した要件に加え、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追加、実施すること。

- デバイスに入力されたデータが Web を経由してベンダーの ePRO システムにデータ転送される際には、データが暗号化されていること。

2. 中央検査機関からデータを電子的に直接取得する際の留意事項

中央検査機関から電子的に入手するデータに関する要件については、2007年度版ガイダンスにおいて「真正性」、「見読性」、「保存性」の視点からその考え方を示している。そして、その中で中央検査機関から入手した電子データと、中央検査機関から実施医療機関に報告される検査結果（原資料）の同一性を保証する一義的責任は、治験依頼者にあることを述べている。しかし、それらのデータの同一性を立証するための具体的な方策については、2007年度版ガイダンスでは記載するに至らなかった。

本項はその補遺として、医療機関の原資料と別途直接中央検査機関から入手するデータの同一性を立証するために、治験依頼者が行うべき方策について詳述する。

2.1 中央検査機関の適格性確認

治験依頼者は、中央検査機関に対してシステム監査や調査を実施し、データの信頼性及び品質管理体制に問題がないことを確認する。

- 測定結果データの収集・処理に関わる全てのプロセスの標準業務手順書が作成されている。
- 計画に基づいたCSVを実施している。

2.2 電子データの転送・変換プロセスの確認

治験依頼者は、電子データの転送、変換プロセスのテストを実施し、作業手順や転送、変換実施前後の電子データの一致性に問題がないことを確認する。

- 電子データ入手に関する設計仕様書が作成されている。
- 電子データ入手に必要なソフトウェア/ハードウェアが規定されており、互換性がある。
- テスト実施のために検査結果の電子データを中央検査機関から受け入れ、照合する。
- 中央検査機関での検査結果の修正手順を確認し、修正データの入手についてもテストを実施する。

2.3 直接閲覧によるデータの確認

治験依頼者に電子的に提供されたデータの正確性は中央検査機関により保証されていることが前提ではあるが、上記の2.1、2.2の実施により、中央検査機関から入手した電子データと中央検査機関から実施医療機関に報告される検査結果（原資料）との一致性を担保し得る。ただし、直接閲覧により患者ID、日付等に関して、検査報告書とそれ以外の原資料との整合性を確認することは、当該被験者のデータの真正性を確保する方策として別途必要である。

2.4 データ受入れの確認

治験依頼者は、中央検査機関から入手した測定結果の電子データに報告漏れや重複がないかを確認する方策を講じること。この確認には、中央検査機関から依頼者へのデータの授受の記録も含まれる。

3. eCRF に用いられる電子署名の要件

症例報告書は、GCP 省令第 47 条によって治験責任医師等がなつ印又は署名することが求められている。以下に、eCRF に対する署名に電子署名を用いる場合の要件について記載する。

3.1 規制上の要件

e-文書法の第四条によれば、主務省令で定めるものについて書面の作成に代えて電磁的記録の作成を行うことができ、また署名についても主務省令で定めるものをもって代えることができるとされている。

eCRF に対する主務省令は省令 44 号（1.3 項参照）であり、本省令中の別表第 2 で CRF は電磁的記録をもって作成できること、また本省令の第七条で署名に代えて電子署名を用いることができることが示されている。

本省令第七条の記載によれば、この場合の電子署名は「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、通称「電子署名法」）第二条第一項の電子署名をいう」とされており、同項に記載されている以下の 2 要件を満たすものであれば良いと考えられる。

- 一．当該情報が当該措置を行った者の作成に係るものであることを示すためのものであること（以下、「本人性」という）
- 二．当該情報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ものであること（以下、「非改ざん性」という）

一般的に広く用いられている EDC システムで実装されている「電子署名」の機能は、多くの場合ユーザー ID とパスワードの組合せで本人性を担保しており、また監査証跡の機能で非改ざん性が担保されていると考えられるため、省令 44 号第七条でいう電子署名の要件を満たしていると考えられる。

しかしながら、医薬品等の申請等に関する資料及び原資料を電磁的記録により提出又は保存する場合の信頼性の確保という見地から ER/ES が通知され、この中で電子署名を利用する際の具体的な要件も定められている。

よって、eCRF に電子署名を使用する場合には、ER/ES に記載されている電子署名利用のための要件を満たす必要がある。

3.2 運用のあり方

前項を前提に、eCRF に対する電子署名に関する運用のあり方について以下に述べる。

- 1) 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。
電子署名に関わるアカウント管理規則を定め、運用すること。例えば、
 - アカウント申請が適切な承認者によって承認される手順が定められていること
 - 申請者が本人であることの確認の手順が定められていること
 - 正しい権限が正しいアカウントに与えられていることを確認する手順が定められていること
 - 電子署名の権限を付与するユーザーに対する規定や、付与する時期（例、教育・トレーニング後）等に関する取決めを作成しておくこと等があげられる。また、権限付与のみならず、治験責任医師の変更時などの権限の剥奪等に関する手順も定めておく必要がある。
紛失、盗難や劣化したカードやトークンに対する権限を失効させる手順を設けること。
適切に実施されていることは、依頼者自身を対象とした監査やモニターや医療機関を対象とした監査によって確認されるべきである。
- 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、再割当てしないこと。
本人認証にバイオメトリクスを使用しない場合には、最低限二つの要素（例、ユーザーID とパスワード）を組み合わせること。
パスワードの変更頻度や長さや含む文字列の種類なども規定しておく必要がある。
ユーザーID とパスワードで電子署名を行う場合には、別人に同一名のユーザーID を割り付けないこと。
- 3) 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）また、「eCRF の写し」にも同じ情報が含まれていること。
- 4) 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。
- 5) その他（電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な教育訓練に関する事項）
関係者に対して教育及びトレーニングを実施し、その記録を残すこと。
治験責任医師や医療機関に電子署名を行う場合の責務を明確に理解してもらうこと。
すなわち、電子署名法第3条では、「電磁的記録に記録された情報について本人による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。」とされており、電

子署名を行うことは文書に対する手書き署名と同様の責務を負うことになるため、その責務を正しく理解できるような教育を実施し、その記録を残すことが必要である。

用語の定義

用語	定義
患者報告アウトカム (PRO : Patient Reported Outcomes)	被験者から直接得られた被験者の健康状態のあらゆる側面に関する評価結果で、その評価結果に医師や他の者による解釈が追加されないデータ。
ePRO (Electronic Patient Reported Outcomes) システム	PRO を原資料として電子的に取得し、臨床試験のデータベースに取り込む仕組み。
ePRO (Electronic Patient Reported Outcomes) サーバー	ePRO システムにおいて、データを集積するサーバー。
ePRO (Electronic Patient Reported Outcomes) デバイス	特定のデバイスに一時的にデータを保管し、あらかじめ規定された時期及び方法でデバイスからサーバーにデータを転送する仕組みにおいて、用いられる機器。
IVRS (Interactive Voice Response System)	音声自動応答システム。電話窓口で、音声による自動応答を行うコンピュータシステム。発信者のダイヤル操作に合わせて、あらかじめ録音してある音声を発信者側に自動的に再生し、発信者は、その回答をダイヤルで登録する。ePRO 収集の仕組みとしても利用される。
IWRS (Interactive Web Response System)	ウェブ自動応答システム。インターネット上のホームページに記載された質問に対し、データ回答を入力することによりデータを収集する仕組み。ePRO 収集の仕組みとしても利用される。
原データ (Source Data)	治験における臨床所見、観察、その他の活動に関して最初に作成された記録、又は正確であることが保証されたそれらの記録の複製物中の全ての情報であって、治験の事実経過の再現と評価に必要なもの。原データは原資料（最初に作成された記録又は保証された複製物）の中に含まれる。
原資料 (Source Documents)	最初に作成された文書、データ及び記録（例：病院記録、診療録、検査ノート、メモ、被験者の日記又は評価チェックリスト、投与記録、自動計器からの記録データ、マイクロフィッシュ、写真のネガ、マイクロフィルム又は磁気媒体、エックス線写真、被験者フィルム及び治験に関与する薬剤部門、検査室、医療技術部門に保存されている記録等）並びに正確な複写であることが検証によって保証されたこれらの複写物又は転写物。