

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
「臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス」説明会

日時：2007年12月21日（金）14:00~16:15

場所：タワーホール船堀 大ホール

司会：統計・DM 部会推進委員 三沢 秀敏

14:00~14:10

開会挨拶 医薬品評価委員会委員長 中島 和彦

14:10~14:30

EDC に対する規制当局の考え方（仮題） 医薬品医療機器総合機構 井本 昌克

14:30~14:50

コンピュータ・システム・バリデーション(CSV)について（仮題）
電子化情報部会運営幹事 庄本 幸司

14:50~15:10

ガイダンスの概要 統計・DM 部会推進委員 狩野 昌子

15:10~15:30

ガイダンスの重点項目 統計・DM 部会推進委員 小林 章弘

15:30~16:10

事前募集した質問事項に基づく Q&A
臨床評価部会副部長 谷澤 公彦
電子情報部会副部長 工藤 稔
統計・DM 部会推進委員 大久保こずえ

16:10~16:15

閉会挨拶 統計・DM 部会長 東宮 秀夫

EDC (Electric Data Capturing) について

2007. 12. 21

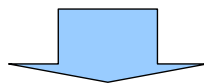
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第2部 井本昌克

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 厚生労働省医薬食品局長)

趣旨

- ▶ 個別症例安全性報告やeCTDに関する通知は既出
- ▶ 電磁的記録による申請資料等の信頼性を確保するため、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。



電磁的に記録する場合、電子的に署名する場合においても、紙媒体と同様の要件を満たす必要がある。

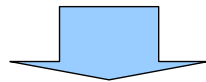
電子媒体のみで文書/データ管理する場合には、本指針(平成17年4月1日付け通知)に基づくこと。

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

(平成17年4月1日付 厚生労働省医薬食品局長)

適用範囲

- 医薬品等の承認・許可、適合性認証機関の登録などにかかる申請、届出又は報告等にあたり提出する資料
- 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



EDCも本指針(ER/ESガイドライン)の適用範囲内!

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 厚生労働省医薬食品局長)

適用期日

平成17年4月1日以降に提出又は保管される資料について適用



適用期日は平成17年4月1日以降に作成した資料ではなく、提出する資料であることに留意!

適用期日以前に作成・保管された資料を、適用期日以降に提出する場合も本通知の適用範囲!

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(ガイドライン別紙)

1. 目的
2. 用語の定義
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
 - 3.1.1 電磁的記録の真正性
 - 3.1.2 電磁的記録の見読性
 - 3.1.3 電磁的記録の保存性
 - 3.2 クローズド・システムの利用
 - 3.3 オープン・システムの利用
4. 電子署名利用のための要件
5. その他

EDCのメリット

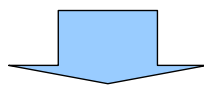
- 治験の迅速化
- 大幅なリソースの低減
- 紙媒体の削減
- 総合的に開発コストの削減につながる
- システム監査体制整備による信頼性調査の効率的な運用検討
- システムがバリデートされれば、データの信頼性は高い

EDCのデメリット

- データ改ざん等が効率的かつ大規模になるおそれ
- 盲検性維持の危うさ(治験中に容易にデータ抽出・解析が可能となるため)
- システムによる入力内容チェック機能による治験依頼者の意図の介入のおそれ(記録に残らないシステムの自動入力チェック機能により、治験依頼者に都合の良い方向に入力を導いてしまう可能性)
- 初期の設備投資、関係者の育成に時間と経費がかかる
- EDCを利用した試験成績が受け入れ可能か不明

EDCを進めるべきか！？

- 国内でのEDCに関する体制・制度が十分に整備されていない現状において、EDCを推進することは、開発者にとって大きなリスクとなる。
- 一方、EDC技術を無視し続ければ、将来、EDCを利用したグローバル開発の流れに取り残され、日本だけ効率的な医薬品開発に乗り遅れる恐れがある。



経験の蓄積と慎重な対応により
EDCの推進

EDCを取り巻く現状と将来像

現状の取り巻く環境

- 設備が十分に整っていない
- システムに関するノウハウが不足
- 医療機関の体制が十分でない
- 電子カルテ等の連携ができない
- 規制当局の経験不足

関係者の認識が不十分！

期待される将来像

- 設備の充実
- システムのノウハウ蓄積
- 医療機関への理解増進
- 電子カルテ等の連携も検討
- 適切なガイドライン等の整備

経験の蓄積と慎重な対応により
EDCの推進

EDC自主ガイダンス

＜臨床試験データの電子的取得に関するガイダンス (EDC自主ガイダンス)＞

- EDCもER/ESガイドラインの範囲内
- 現時点で、EDCに特化した通知等は未整備
- 試行錯誤の途上であり、今後、詳細な要件が検討されるべき

臨床試験データを電子的に取得する際に
最低限注意すべき事項について、業界の
有識者が中心となって策定したもの！

EDC自主ガイダンスの意義

- ER/ESガイドラインをEDCで具現化するために、特に注意すべき点をより具体的に検討されたもの
- 現在、EDCに取り組んでいるリーディンググループのノウハウが盛り込まれたもの
- 問題点を洗い出す上でのたたき台
- 将来、EDCに特化した公的な基準の作成の礎

EDC自主ガイダンスの残課題・問題点1

<中央検査機関との関係>

- 原資料が医療機関にあり、別途データが直接EDCサーバに格納される時、治験依頼者はどのようにして、医療機関の原資料と別途入手したデータが同一であることを立証するのか？
- 中央検査機関でない限り、それぞれの資料及びデータが同一であることをシステム上保証できないのでは？
- 中央検査機関のシステム保証をどの程度信頼できるのか？
- 中央検査機関のシステムを治験依頼者がオーディットできるのか？

EDC自主ガイダンスの残課題・問題点2

<医療機関との関係>

- 医療機関内の一部の電子データを取り込む場合、治験依頼者は、どのようにして当該データの信頼性、品質保証をするのか？
- 医療機関でない限り、当該データの信頼性、品質保証はできないのでは？
- 医療機関のシステム保証をどの程度信頼できるのか？
- 医療機関のシステムを治験依頼者がオーデイトできるのか？

EDC自主ガイダンスの残課題・問題点3

<権限設定による入力制限と運用手順併用>

- システムとして入力制限等を行っているのではなく、運用手順を定めることでシステムの一部を補完している場合、運用が適正に行われていたことを立証することも必要になる。

<監査証跡の改ざん防止機能>

- 監査証跡の堅牢性及び網羅性が当該システムの最後の砦。監査証跡自体が失われる、あるいは改ざんされるようなことがあれば、全体としての信頼性は担保できない。
- しかし、監査証跡自体の改変を100%プロテクトすることは、技術的に困難。種々な対策を併用する必要がある。

EDC自主ガイダンスに関する注意事項

EDC自主ガイダンスは、**最低限の要件**を記載しているものであって、本自主ガイダンスの記載となった**真の意味を良く理解し**、決して表面的な記載に固執することなく、**本来、充足すべき内容を吟味して運用すること。**

その他の注意事項

- 電子化することで、関係者の倫理道徳観の欠如等により、不適切な運用が意外に容易に実施され、結果として大きな問題となる恐れが潜んでいる。
- ・IDやパスワードの管理の徹底
- ・安易な代替行為の禁止（誰かの代わりに入力等）

EDCの安易な運用により、今後のEDC推進に悪影響を及ぼさないように慎重に経験を積んで進めていってほしい。

どのようなシステムも運用する者の考え次第！

参考資料一覧

- ①医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(厚生省令第28号平成9年3月27日)
- ②医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について
(薬務局長通知 薬発第430号 平成9年3月27日「局長通知」)
- ③医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について(医薬局長通知 医薬発第0612001号 平成15年6月12日「改正局長通知」)
- ④医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第0722014号 平成16年7月22日「課長通知」)
- ⑤中央薬事審議会答申
(「医薬品の臨床試験の実施の基準GCP」中薬審第40号 平成9年3月13日「中薬審答申GCP」)

参考資料一覧

- ⑥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)
- ⑦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
施行令(平成17年1月20日政令第8号)
- ⑧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)
- ⑨行政手続き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)
- ⑩厚生労働省の所管する法令に係る行政手続き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)
- ⑪電子署名及び認証業務に関する法律(法律第102号 平成12年5月31日:平成13年4月1日施行)

最後に

- EDC自主ガイダンスの作成にご尽力された製薬協の皆様へ感謝します。
- 今後とも開発側と規制側のコミュニケーションをとりながら、適切で効率的なEDCの推進に努めてまいります。

Computer System Validation

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
電子化情報部会
庄本幸司
Dec. 21, 2007

トピック

- Computer System Validation?
- CSV 関連文書
- システムライフサイクル
 - 計画フェーズ
 - 適格性検証フェーズ
 - 共通 タスク
 - 実装フェーズ
 - 運用 & サポートフェーズ
 - 廃棄

Computer System Validation?

GCP 運用通知:

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

ユーザーが要求する要件を
満たしていることを
文書にて保証する

07 January 2008

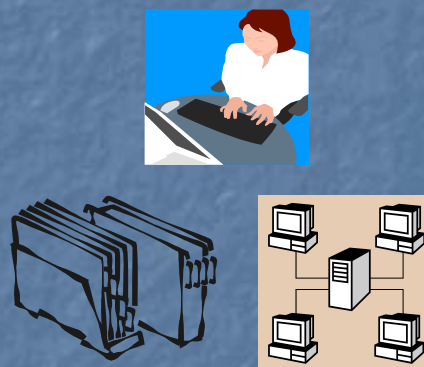
3

Computer System Validation?

プロセス



範囲



- システムの開発・導入から、運用中の変更管理、システム廃棄のシステムライフサイクルにそって行う

07 January 2008

4

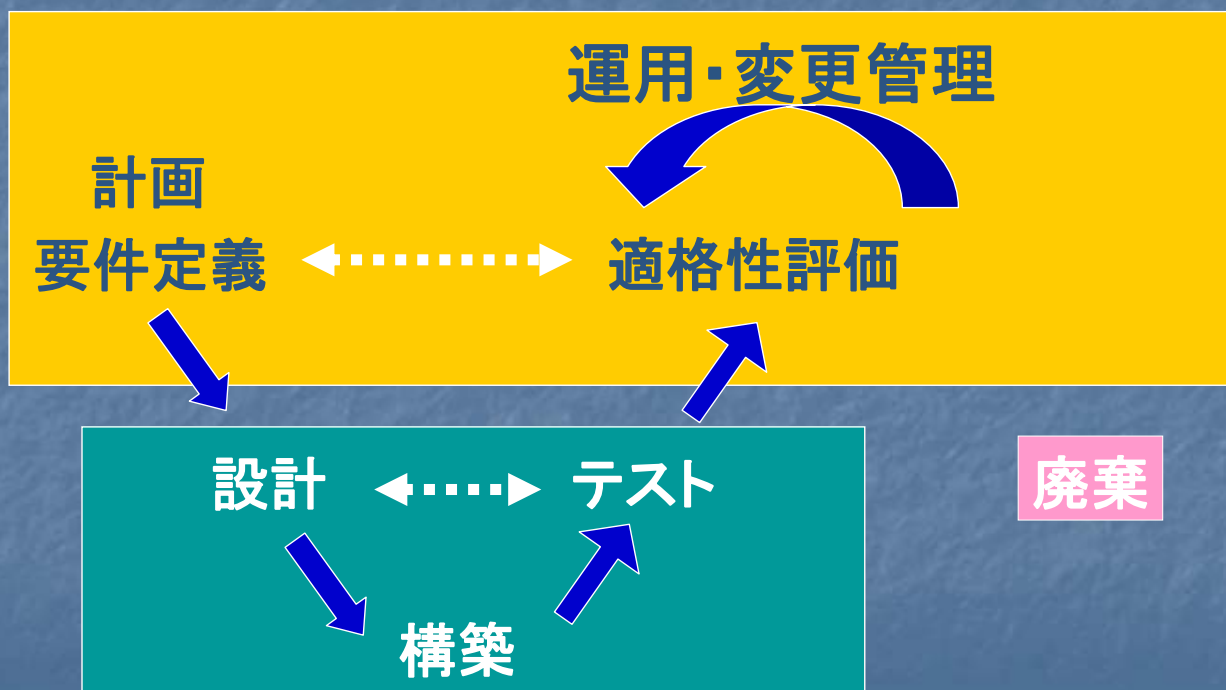
Documentation Hierarchy



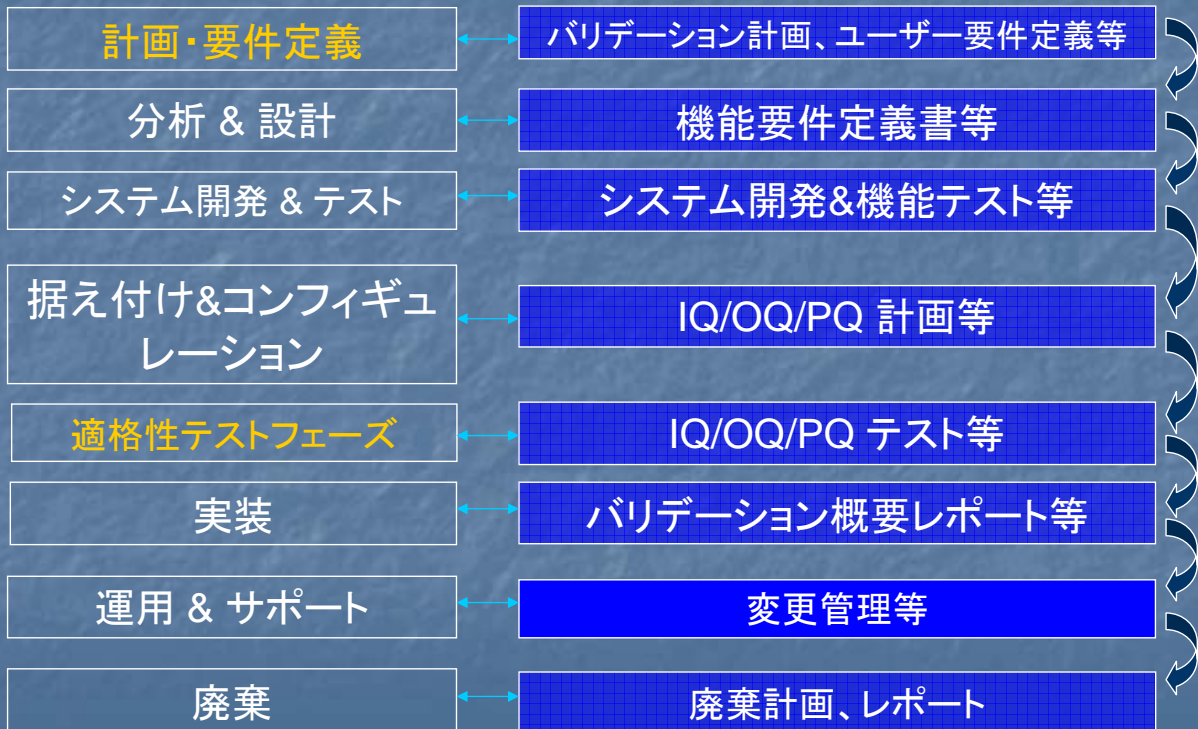
07 January 2008

5

The System Life Cycle



Phases of The System Life Cycle



07 January 2008

7

計 画

Vender Assessment/Audit

- 提供している製品、サービスおよび実績
- 組織や責任者等の体制
- 品質マネジメント等の品質保証体制と文書化
- スタッフの教育体制
- 提供される製品の規制に対する準拠状況
- システム開発にかかわる文書
- システムの標準開発ツール・プログラム言語
- 各開発レベルにおけるテスト方針
- 顧客の教育
- 顧客サポート・保守
- バックアップ・リカバリ手順
- 変更管理

Validation Plan

- バリデーシヨンの組織体制
- システムの説明
- システムに係る規制要件や業務
- 実装されるサイト
- バリデーシヨン内容の詳細
- システムを使用した業務手順書

User Requirement Specification

- ユーザー要件定義書では;
- システムが使用される業務内容
- ユーザーが必要と期待する機能
- **規制要件 (ER/ESやGXP)**
- **技術的要求や制限**
 - システムが使用するデータの形式 (MS Word, Oracle)
 - インターフェース
 - OS、システムのプラットフォームや環境
 - ユーザーの所在
- **セキュリティ**

07 January 2008

11

Risk Analysis

ユーザー要件や機能要件等を基に、想定されるリスクを挙げる

- 要件を分析して該当したリスクに対して以下の事項を考慮して、プライオリティー付けを行う:
 - 規制遵守にかかわる事項か業務上の関連事項か
 - 起こりえる可能性の程度、影響度
 - 検出の可能性

07 January 2008

12

据え付け & 環境設定

07 January 2008

13

据え付け & 環境設定

- 環境設定
- 据付時適格性確認 (IQ)
 - システムが正しく据え付けられていることを確認・記録する。電源を投入して正常にアプリケーションが起動するか。
- 稼動性能適格性確認 (OQ)
 - 期待されている機能、性能が得られていることを確認・記録する。ユーザー要件書・機能・性能仕様書から確認項目・基準を選びます。
- 稼動時適格性確認 (PQ)
 - 使用環境にて、その期待される結果が得られていることを確認する。日常の使用に必要とされる性能を維持していることを確認します。

07 January 2008

14

据え付け & 環境設定

- サービスレベル合意書 (SLA)
- モニタリング & 運用計画
- エラー、障害サポート管理計画
- バックアップ & リカバリ計画
- Disaster recovery 計画
- 業務継続計画
- データ保管手順 & 計画
- ユーザートレーニング計画
- ユーザーマニュアル
- 権限管理計画

適格性検証

適格性検証

- OQ/PQテスト結果を文書として残す
- すべての未解決の障害を記録として残す
- テストの間に生じる想定との差異およびエラーを記録し、可能であれば解決を行う
- トレーニングをテスターに実施する
- テスト責任者はテストを監督し、実行されたテストケースを見直す

07 January 2008

17

共通

システムのライフサイクルを通じて各フェーズで実施するタスク

- リスクマネジメント
- トレーサビリティ



07 January 2008

18

実装

- リスクアセスメントを完了させエラーや障害をバリデーション結果に記録し、重大な障害を以下の二つに分類し評価する

業務上の重大な障害

重要な業務上のプロセスが実行できない

■ Examples:

- 入力ができない
- 機能が発揮できない
- レポートが作成できない

規制遵守上の障害

ER/ES&GxP を満たすことができない

■ Examples:

- 監査証跡が記録されない、変更できる
- データが破損、不正確
- 権限がないユーザーからのアクセスが可能である

- 解決策として、新手段の適応や業務手順の変更を行い、バリデーションレポートに記載する

07 January 2008

19

運用とサポート

タスク

- 逸脱/差異管理
- セキュリティー管理
- 定期的レビュー
- 変更管理
- 事故管理

07 January 2008

20

まとめ

- Computer System Validation?
- CSV 関連文書
- システムライフサイクル
 - 計画フェーズ
 - 適格性検証フェーズ
 - 共通 タスク
 - 実装フェーズ
 - 運用 & サポートフェーズ
 - 廃棄

07 January 2008

21

ありがとうございました。

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

電子化情報部会

庄本幸司

Dec. 21, 2007

臨床試験データの電子的取得に 関するガイダンスの概要

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
統計・DM部会 推進委員 狩野 昌子

1

本日のお話の内容

- ガイダンス検討の背景と経緯
- ガイダンスの概要

2

- **行政側の電子化への対応**
 - e文書法(平成16年法律第149号) →平成17年3月25日厚生労働省令第44号
 - 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(ERES)
- **業界側ではEDCの本格スタート目前**
 - **共通の認識:なし崩し的に始めて、後で規制側と業界側双方で困ることになるのは避けたい**
 - 本格開始前に規制側と業界側で、何らかの形で合意をしておく必要性
 - 合意した基準やポリシーに基づいて実施
 - 規制側が大切だと考える点をあらかじめクリアしておく
- **海外では既にEDCの利用がかなり進んだ状況**
 - PhRMA ポジションペーパー
Electronic Clinical Data Capture Position Paper Revision 1 May 1, 2005
Clinical Trial Electronic Data Capture Task Group
PhRMA Biostatistics and Data Management Technical Group
<http://www.eclinicalforum.com/content/Knowledge/Articles/articles.htm>

- **2003～4年度統計・DM部会資料**
「EDC(Electronic Data Capture)要件と実装に関する研究」(医薬出版センター)
- **2005年9月2日**
第3回統計・DM部会シンポジウム 「Electronic Data Captureの課題と今後の展望」
 - 「GCP上の運用の課題をどのように解決できるか、行政、製薬企業、医療機関など関係者間での議論と合意形成の必要性」
- ➔ **当局とコンタクト開始、EDCタスクフォース結成**
 - ERESのGCP領域への適用、特にEDC、治験の電子データに絞った要件を作成し、規制側と合意することが目的
 - メンバー:統計・DM部会だけでなく臨床評価部会、電子情報部会からも参加

規制側とのコンタクト、検討経緯

- **2006/2/16 審査管理課**
 - 当局側の検討体制と今後の方向性
- **2006/3/17 総合機構**
 - 機構内に検討チームを設置
 - 製薬協タスクフォースチームと意見交換会を持つことで合意
- **EDC意見交換会**
 1. 2006/5/16 事例紹介、これまでの検討結果提示
 2. 2006/8/8 「真正性の要件」提示
作成物を業界自主ガイダンスとすることで合意
 3. 2006/12/11 ガイダンス案の検討
 4. 2007/2/27 ガイダンス案の検討
 5. 2007/8/10 ガイダンス案の検討

➔ 2007/11/07 ガイダンス公表

5

本ガイダンスの位置づけ

- **製薬協の自主ガイダンスという位置づけ**
 - 考え方を記載したものである
 - 機構内の検討チームと製薬協タスクフォースチームと意見交換し、内容について議論、理解を深め、合意形成している
 - ERESガイドライン以上のことを記載している点もあるが、承認までの一連の流れの中でのより望ましい姿を示した
 - 適合性調査のための必須要件としての検討は行っていない
- ➔EDCシステム、手順により、各社での判断が必要

6

本ガイドンスの目的・範囲

■ 目的

電子データを原本として扱うための要件を示すこと

- EDCシステムが管理している電磁的記録
- データ固定後に他の媒体にデータを移した場合の移行先の電磁的記録

■ 対象範囲

臨床試験データのうち、

- EDCシステムに入力されるデータ
- 中央検査機関等から電子的に報告されるデータ

以下は対象外

- 電子カルテからEDCシステムへのデータ転送に関わる過程
- 医療機関側の要件

7

本ガイドンスの構成

- 1. 背景
- 2. 目的
- 3. 対象範囲
- 4. 臨床試験データを電子的に取得するための要件
 - 4.1. 医療機関で入力されるデータについての要件
 - 4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件
 - 4.1.2. 電磁的記録の見読性に関する要件
 - 4.1.3. 電磁的記録の保存性に関する要件
 - 4.2. 中央検査機関から電子的に入手するデータについての要件
 - 4.2.1. 真正性
 - 4.2.2. 見読性
 - 4.2.3. 保存性
- 5. 症例報告書以外の周辺情報に関する留意点
 - 5.1. クエリー情報
 - 5.2. 導出データ
- 6. 用語の定義

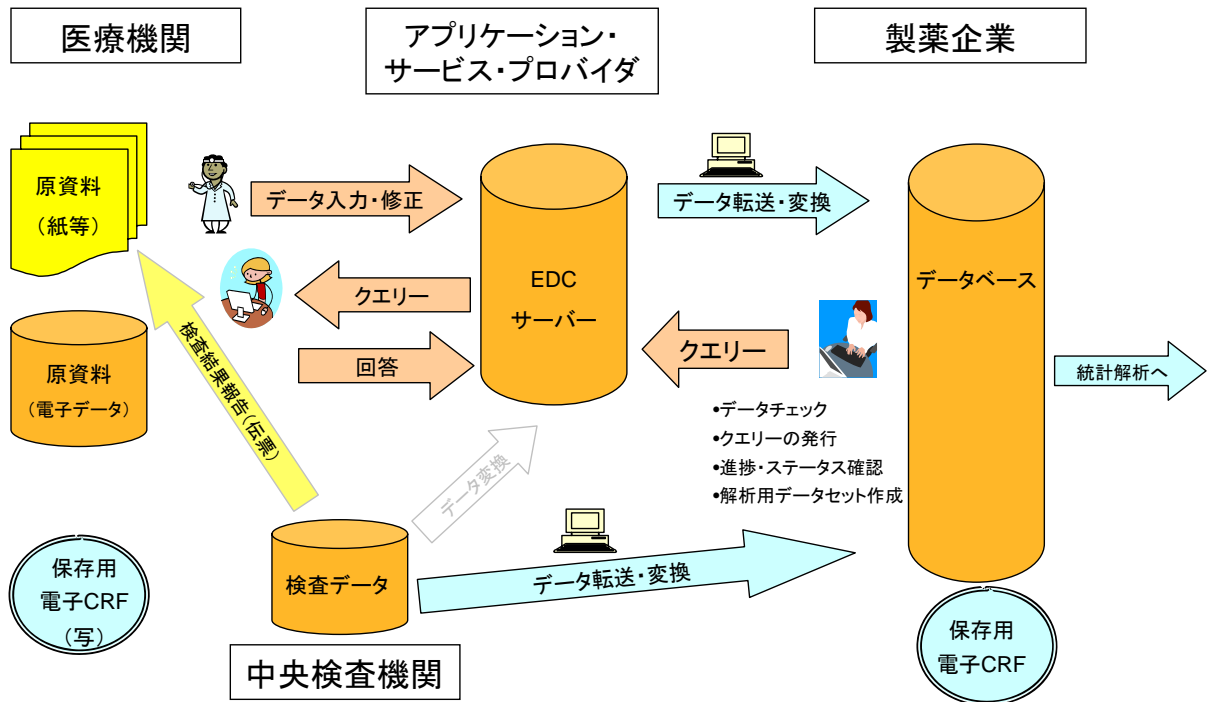
ERESガイドラインの構成に従い記載

EDCによる
電子CRF

検査データの
電子的受領

8

想定したデータの流れ



9

前提として考えたこと

1. **EDCに用いるコンピュータシステム**
 - 院内・企業内からネットワーク経由でアクセス
 - サーバーの物理的設置場所は企業内外を問わない
 - インターネット、公衆網、専用回線を利用(情報セキュリティの確保が必須)
2. **EDCシステムの保守・運用・管理・サポート業務**
 - 契約した企業により実施可(アプリケーションサービスプロバイダASP)
- **業務分担と責任範囲**
 - 医療機関、EDC担当部門(ASP)、製薬企業、中央検査機関(それぞれの担当業務内容と責任範囲は事前に文書化し明確にしておく必要がある)

10

ガイダンス概要: 全体のポイント

- **コンピュータシステムバリデーション(CSV)での信頼性保証が前提**
 - 開発、導入、運用、改訂、廃棄の各段階
 - 自社のCSVポリシーに基づくCSVを実施し、システムの信頼性を保証
 - 各種記録文書、説明責任
- **電子データを原本とするための要件**
 - 原本には入力データ、修正履歴、電子署名情報(使用した場合)を含む
 - 4.1.1.以下の真正性、見読性、保存性の要件を満たすことにより原本とすることができる
 - システム稼動中、データ移管の各段階でどれが原本であるか定義、特定できることが必要

11

ガイダンス概要: 医療機関で入力されるデータの要件

- **真正性に関する要件**
 - 運用体制、利用者種類ごとの権限管理
 - セキュリティの確保
 - 症例報告書作成プロセス
 - 紙症例報告書と同レベルのデータの真正性を保持できる
 - 電子署名の場合(必須ではない)
 - ERESガイドライン「4.電子署名利用のための要件」
 - バックアップ(データ、システム)
 - EDCシステムの改訂(チェンジコントロール)

12

ガイドンス概要：医療機関で入力されるデータの要件

- **見読性に関する要件**
 - － 人間が読める形式でディスプレイ画面に表示又は書面への印刷
 - － 見やすく、扱いやすいこと
- **保存性に関する要件**
 - － EDCサーバー上の電磁的記録(データ及びデータの監査証跡)の保存性
 - 記録の維持方法の文書化(リスク評価、手順書の作成)
 - 原本の保存:紙と同じレベルでの運用・管理、保存管理者
 - 期間中いつでも直ちに検索可能であること
 - － データ移管後の保存用電子症例報告書
 - 検証された移管、記録の内容と意味を保持、データ(監査証跡を含む)の見読性
 - 適切な文書形式(長期保存に耐えるファイル形式、検索可能)
 - 適切な記録媒体(長期保存、データの改ざん対策)
 - データ移管後EDCシステムを維持しない場合にはCSV記録を含む記録書類を保存

13

ガイドンス概要：中央検査機関から電子的に入手するデータの要件

- **治験依頼者が中央検査機関から直接検査データを入手し、治験依頼者のサーバー又はEDCサーバー等に取り込む**
- **真正性に関する要件**
 - － 測定結果データの信頼性・正確性
 - 測定結果自体の正確性は中央検査機関が保証
 - 原資料との同一性の保証責任は治験依頼者
 - － プロセスの信頼性
 - 治験責任医師等が正確なデータであることを確認した上で臨床的判断を行ったことの保証
- **見読性・保存性に関する要件**
 - － 医療機関で入力されるデータと基本的に同様

14

次は

重点項目について

臨床試験データの電子的取得に 関するガイダンスの重点項目

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
統計・DM部会 推進委員 小林 章弘

1

全体的なスタンス

- EDCで実施する治験：GCPの下で実施
 - GCPおよびERESの要件を満たしていること
 - 基本的枠組み
 - SOP
 - 事前に作成した手順書に基づく作業実施
 - 文書化と保存
 - 監査の実施
 - 責任を明確にすること
 - 治験依頼者
 - 治験業務受託機関(ASP、中央検査機関等)

2

1. 電子症例報告書を原本とするための留意点
2. 監査証跡について
3. 中央検査施設から電子的データを取得する場合
4. 署名、アカウント管理
5. コンピュータシステムバリデーション(CSV)

- 原資料、原本の定義と所在を明確に
- 治験責任医師の署名後どのデータが原本に該当するか
 - システムのライフサイクルの各段階で明確にしておく
 - データ移管前:EDCサーバー上のデータが原本
 - データ移管後:保存用電子症例報告書が原本
- **保存用電子症例報告書**
 - 「画面出力に近い状態で表示」
 - ユーザーにとって見やすく扱いやすいことも必要であるため、このような状態で表示できることが望ましい
 - 「記録の内容と意味を保持して出力」(p.6)
 - 治験実施施設で保存する電子症例報告書(写し)
 - 現在のところPDFが多いと思われる
 - 保存性を満たす必要

電子症例報告書に直接入力したデータが 原資料となる場合の要件

- EDCシステム上のデータが原資料となるもの
 - 例) 有害事象の因果関係評価等
 - 紙CRFと比べて品質が劣ることがないことが必要
 - システムの入力制御+(必要に応じ)運用手順で信頼性を確保する
 - 項目としての明確化が必要(紙CRFも同じ)
 - 例) - 施設によってワークブックなどの利用方法が異なる場合
 - 同じ入力項目であっても、施設によって原資料(紙)が存在する場合と存在しない場合
 - 入力制御だけでは施設ごとの細かい制御が出来ない場合
 - 施設ごとの運用手順を具体的に決めて実施
- 「入力制御を運用手順で補完する」ということ

1. 項目ごとに入力・修正者が特定できること
2. 実地調査時に手順どおり実施されたことを明示できること

5

見読性について

- データがEDCサーバー上にあるときはサーバー上で検索できること、データ移管後は保存用電子症例報告書として検索、表示または印刷できること
- 例えば大量のダンプリストなどを何種類も一時に人の目で見るとすると
 - 内容確認作業は一応は可能であっても、大変な作業になる恐れ(十分な確認が行えない恐れも)
- 内部監査も、外部監査もやりやすいように配慮
 - ERESより踏み込んで、「見やすく扱いやすい」ことを推奨

6

データとシステムの保存

- ソフトウェアを保存する／しないは方針次第
 - 保存しない場合もCSV関連文書や監査証跡は保存の対象
 - ハード、OS、ソフト等の現実的な長期保存、再現性を考慮すること
- データの長期保存の問題
 - 適切な文書形式
 - 長期保存に耐える
 - 検索可能
 - 磁気媒体の寿命
 - 各企業が自身のデータ資産の長期保存のための自衛的方策を講ずる必要性

7

バックアップ

- 稼働中のEDCサーバーとバックアップの場合
 - どちらも原本、ということはありません
 - ★ 原本はひとつでなければならない
 - 二重に存在しないように定義、運用する
 - バックアップからのデータの復旧
 - 事前に手順書を作成、検証しておき、作業記録も保存する
 - 複数のバックアップ: 正副の定義 破損の場合の切り替え

8


業務委託

- ASPへの業務委託、CROへのEDC関連業務の委託
- 依頼者側の要求基準、品質基準、CSVポリシーに照らして、業務実施体制・プロセスと得られたデータの品質評価を行う
- 文書化
 - 契約書等に業務の責任範囲、手順および品質管理に関する事項を明記する
 - 実際の業務実施内容について文書化

9

2. 監査証跡について

- 監査証跡
 - 「正確なタイムスタンプが付けられた一連の操作記録」
 - タイムスタンプ: 時刻サーバーに自動同期
 - ログイン・アウト、データの変更履歴、ユーザIDとタイムスタンプの記録を自動記録
- 「監査証跡は何人も改変することが出来ない」は本当に実現可能?
→ 痕跡を残さずに監査証跡を改変・消去できないシステム
という前提

 監査証跡が変更されているのが見つければシステム全体、データ全体への信頼性が失われる

10

3. 中央検査機関から電子的データを取得する場合

- 中央検査機関
 - 検査報告(紙)を治験実施施設に報告(原資料)
 - 検査結果データを治験依頼者に提供
- 中央検査機関の責任で
原資料と提供するデータの一致性保証
- 治験依頼者の責任で
原資料と電子データの一致確認

11

3. 中央検査機関から電子的データを取得する場合

- 治験依頼者の責任で原資料と電子データの一致確認
 - 正確なデータ変換を保証
 - 例) バリデートされたデータ変換プログラム、作業記録を残す
 - 検査報告書との一致(SDV)
 - 電子データと検査報告が一致することの保証
 - 報告後の検査結果修正・差し替えの場合
 - 確実に治験責任医師等に報告されていることを確認
 - 修正された検査結果に基づき
 - 被験者の安全性確保
 - 臨床的評価への反映

12

3. 中央検査機関から電子的データを取得する場合

契約、責任範囲

- 契約書には定型的な形式も多く、あまり詳細な事項は盛り込むことが出来ない場合も多いと考えられる
- ➔ 治験実施計画書や覚書では
「別途、手順書を作成、遵守する」「手順書に従うこと」
- ➔ 手順書に具体的な事項の詳細、役割分担と責任範囲などを記載

- データを提供する側の責任範囲
- データを受領する側の要件確認、受け入れ確認

両方併せて真正性を保証する

13

4. 署名、アカウント管理

- 紙プロセスのGCP必須文書「署名・印影一覧」に相当するもの
 - 入力権限のある人と実際の入力者を特定する証拠となるもの
- EDCでは明確な権限設定とアカウント管理が必要
 - システム上の権限設定定義 と
 - アカウント管理方針と実際の運用の記録
 - ユーザ情報、アカウント名、依頼内容、権限設定、依頼者、承認者、作業員、それぞれのタイムスタンプ（変更履歴も含む）
 - 電子署名を適用する場合は電子署名関連情報も保存

14

4. 署名、アカウント管理

- データ内容を確認し、正確であることの言明としての「署名」
 - 「署名」は意思に基づく行為であり単なる記録ではない
 - 単に「署名」ボタンを押すだけでなく、署名意思の確認を求める必要がある
 - 事前に決めた役割の範囲で入力されたデータも、自動的に記録されたログだけで署名とみなすことは出来ない
- 各ユーザが適切に自分のアカウントを管理することが必須
 - システムがきちんと設計されているだけでは不十分
トレーニングなどが必要
 - 共有したり、紙に書いて張っておくのは絶対に不可

15

4. 署名、アカウント管理

紙と電子のハイブリッド:考えられるケース

- 電子署名を利用しない場合:署名フォームのみが紙
 - 症例報告書の電子データをすべて紙に打ち出す必要はない
 - どの時点のデータと署名が対応しているか
 - 「紐つけ」関係を明確にする必要あり
 - 保存用電子症例報告書をCD-Rに保存する場合に考えられる運用
 - CD-Rと署名フォームをセットで保存:
ディスクにID,フォームにID記入
 - CD-Rにフェルトペンで署名+日付
 - 署名の後でデータに変更のあった場合:
新旧CD-R+更新記録+署名+日付
- 紙でしか存在しない情報のある場合
 - 対応する電子データとの「紐つけ」関係を明確に

16

5. コンピュータシステムバリデーション(CSV)

■ CSVポリシー

- 各社で設定、文書化
 - ポリシーに基づくCSVの実施、文書化
 - CSVポリシー文書、それに基づくSOP・ガイダンス、要件定義書、仕様定義書、システム設計書、テスト計画書、テスト報告書、CSV報告書と承認、変更管理手順書など
- 日本における治験実施主体としての説明責任
 - 海外で決めたものに従っています、だけでは説明にならない

事前提出質問に対する回答

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

1

範囲・全般的事項 症例報告書原本関連 署名・アカウント 中央検査機関関連

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
統計・DM部会 推進委員 大久保 こずえ

2

範囲・全体的事項(1)

3. 対象範囲:

面積や容積を計算するための画像データをEDCシステムに取り込む場合の画像そのものは対象範囲として考えるべきか。

- EDCシステムに取り込んだ場合は、画像データも対象となります。画像データは、変更履歴の管理が困難であるので、ハッシュ値を利用して画像ファイルの同一性を管理するなど留意が必要です。

3

範囲・全体的事項(2)

3. 対象範囲:

キーコードや患者日誌の電子データは本ガイダンスには含めないとのことだが、これらもEDCデータや中央測定データと同様の取り扱い(要件)が必要であると考えてよいか？

- 患者日誌のデータが症例報告書データとしてEDCシステムに入力が行われるのであれば、本ガイダンスは適用されます。一方、e-Diary(患者が電子的に日誌を記録するシステム)を利用されるのであれば、本ガイダンスの対象外ですが、ERESガイドラインには従う必要があります。
- キーコードについても、本ガイダンスでは対象としていませんが、ERESガイドラインに従う必要があります。

4

範囲・全体的事項(3)

3. 対象範囲:

被験者登録をwebシステムで実施する際にも本ガイダンスは適用されるのか？

- 被験者登録システムに登録された被験者背景情報等が症例報告書データとしてEDCシステムにデータ転送が行われるのであれば、本ガイダンスは適用されます。一方、被験者登録システムとして単独で利用されているのであれば、本ガイダンスの対象外です。ただし、ERESガイドラインには従う必要はあります。

5

範囲・全体的事項(4)

3. 対象範囲:

最終ページの図「EDCにおけるデータの流れ(例)」では中央検査機関で実施した検査データを治験依頼者のデータベースに転送(入力)する流れを想定されているが、中央検査機関から入手した電磁的データをデータベースには入力せずに、そのまま解析に使用する場合は取り扱いが異なるのか？

- 取り扱いは異なりません。中央検査機関などからデータが電子的に報告され、電磁的記録が原本となる場合は取り扱いは同じです(3. 対象範囲参照)。

6

症例報告書原本関連(1)

4.1. 実施医療機関で入力されるデータについての要件:

「電子症例報告書原本は、EDCシステム稼動中及びEDCサーバーからの移管後の各段階で予め定義・特定されていなければならない」とあるが、具体的に、どこに定義することを推奨しているのか？ 医療機関にも知らせるために治験実施計画書に定義することが望ましいと考えますが、医療機関側は見ることでできない社内SOP、システム運用手順書レベルでの定義でもよいのか？

- 必ずしも医療機関に提示する必要はなく、社内SOPなどの社内文書に定義しても問題ありません。

7

症例報告書原本関連(2)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 2) :

監査証跡から、データ入力者・修正者、入力・修正内容、入力・修正時期が調査できるとあるが、「修正・変更理由」は不要か？

- 電磁的記録の真正性の要件としては、監査証跡には修正・変更理由は不要です(入力、変更、署名等の操作内容の区別は必要です)。ただし、「6:用語の定義」に記載している「重大な変更又は修正が行われた場合はその理由」は、GCP上の要件として必要です。

8

症例報告書原本関連(3)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 3) :

「原本と比較可能な真正性及び見読性のあるコピーである」とは、多少レイアウトが変わってもよいか？

- データ自体の真正性と見読性が確保されているならば、レイアウトは問いません。

9

署名・アカウント(1)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 4) :

「電磁的記録に対して、記名捺印又は手書き署名を用いる場合には、記名捺印又は手書き署名と対象となる電磁的記録との対応付けが明確であることを保証する。」との記載があるが、手書き署名又は記名捺印を用いる場合、署名又は記名捺印した日付も記載することでいつの時点の電磁的記録に対する署名かが対応付けられる、という考え方は許容されるか？

- 署名又は記名捺印した日付だけでは、いつの時点のデータを確認したのかが不明確です。いつの時点のデータを確認したのかを明確に特定した上で、署名又は記名捺印することが必要です。

10

中央検査機関関連(1)

4.2. 中央検査機関から電子的に入手するデータについての要件:

治験依頼者が、中央検査機関から実施医療機関に報告されたデータとの同一性を保証すれば、治験責任医師等(CRCを含む)がEDCにデータ入力を行う代わりに、治験依頼者あるいは中央検査機関の担当者が直接EDCサーバーにデータを取り込むことでも問題がないという理解でよいか?(勿論、治験責任医師等が検査結果に基づき臨床的判断を行なっていることを確認する手段を講じる必要がある)

- 治験依頼者あるいは中央検査機関の担当者が、直接EDCサーバーにデータを取り込むことでも問題はありませぬ。但し、4.2項に記載のとおり、電子データの真正性・見読性・保存性を確保する必要があります(4.2.1~4.2.3に加えて4.1.1~4.1.3.1を満たすことが望まれます)。

11

中央検査機関関連(2)

4.2.1. (中央検査機関から電子的に入手するデータについての要件)真正性:

「治験責任医師が治験における評価に正確な検査所見を反映していることを各種記録により確認する」について

- 1) その手段としては、以下のような幾通りかの方法が考えられるが、当局との話し合いにおいて推奨される手順は確認されているのか?
 - ① 中央検査機関から報告された検査結果(伝票)に医師が確認日とサインを記入する(モニターは確認日と評価日の前後関係を確認する)
 - ② 検査結果(伝票)とは別に評価用の一覧表を作成し医師がこれに確認日とサイン(および場合により評価結果)を記入する
 - ③ EDC上に検査結果を表示させ医師はこれを確認した上で評価結果を入力する

- 推奨する手順までは検討していません。適切な方法で確認してください。

12

中央検査機関関連(3)

(前スライドからの続き)

「治験責任医師が治験における評価に正確な検査所見を反映していることを各種記録により確認する」について

- 2) EDCに臨床検査データを入力せず、中央検査機関の担当者からデータ入手する場合(治験責任医師が、EDCの画面では、臨床検査データを確認できない状況である場合)を想定しているのか。

- 治験責任医師が、EDCの画面で臨床検査データを確認できるか否かには関わらず必要な要件です。

13

中央検査機関関連(4)

6. 用語の定義【電子症例報告書】:

- 1) 「検査データは、電子症例報告書には含まれず」とあるが、中央検査機関から治験依頼者に直接報告される場合、電子データの複製を治験責任医師へ手交する必要はない(治験責任医師へは中央検査機関から検査結果(伝票)が直接報告されるため)との理解でよいか?
- 2) 実施医療機関の電子カルテに電子データがインポートされた場合、原資料は電子カルテ内の電子データとなるのか?

- 1) 治験責任医師への電子データ複製の手交は、必要ではありません。
- 2) 実施医療機関内のデータの原本の特定は、実施医療機関での定義によりますので、各実施医療機関にご確認ください。

14

契約・責任範囲 モニタリング・SDV 署名・アカウント 書面調査関連

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
臨床評価部会 副部会長 谷澤 公彦

15

契約・責任範囲

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 1) :

「記録媒体を介して実施医療機関内の一部の電子データを取り込む場合、治験依頼者は受け渡されるデータの信頼性・品質保証に関する責任範囲を契約等に明示し、またデータの信頼性を確認するなど品質の確保を図る」

とあるが、あらかじめ責任範囲を治験実施計画書に明記するほかに、別途契約書を作成し締結することでよいか？

また、上記契約等で合意された品質管理に関する事項の遵守状況の確認は、通常のモニタリングや監査で行えばよいか？

- 責任範囲を契約書に記載することが望ましいですが、覚書等契約書に準じた書類で明示することでもよいため、「等」としています。
- 遵守状況の確認は、通常のモニタリング、監査で行う必要があります。

16

モニタリング・SDV(1)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 1) :

「治験依頼者は、提供されるデータを点検し、品質が問題ないか確認する。」とあるが、例えば、検査データが記録媒体を介して提供された場合、具体的には、治験依頼者は検査データをどのような方法で点検することを意図しているのか？

- 本ガイダンスでは、「記録媒体で提供されたデータと医療機関内の電子データの該当部分が一致することを確認する」具体的な手順までは規定していません。治験依頼者は適切な手順を定め、点検する必要があります。

17

モニタリング・SDV(2)

4.2. 中央検査機関から電子的に入手するデータについての要件:

「治験責任医師等が正確なデータであることを確認した上で臨床的判断を行ったことを保証する必要がある」とあるが、「治験責任医師等が正確なデータであることを確認」とはどのように行えばよいか？具体的な手段を教えてください。

- 本ガイダンスでは、「治験責任医師等が臨床的判断を行なったデータの特定制やそれが正確なデータであることを確認するモニタリング等の」具体的な手順までは規定していません。治験依頼者は適切な手順を定め、その手順に従った確認を依頼する必要があります。

18

モニタリング・SDV(3)

4.2.1. (中央検査機関から電子的に入手するデータについての要件)真正性 2):

「依頼者に受け渡される電子データが同一であることを確認」とあるが、必ずしも、全例全データを確認することではないと理解してよいか？

- 全例全データの確認を意図したものではありませんが、治験依頼者は適切な方法で同一であることを確認し、それらを担保する必要があります。

19

署名・アカウント(1)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 3):

治験責任医師が監査証跡を確認するのは何時までか？写しと同じ期間と考えてよいか？

- 「電子症例報告書作成プロセス」において、治験責任医師が監査証跡を確認するのは通常署名時までです。

20

署名・アカウント(2)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 4):

「署名時点と署名の対象となった電磁的記録が明確であり、電磁的記録が更新された場合には、更新された電磁的記録に対して署名がなされている。」との記載があるが、これは電子署名済みの症例データに入力修正があった場合、当該症例について再度電子署名を実施する、という意味と理解してよいか？

- 電子署名済みのデータに入力修正があった場合、再度署名するという意味です。

21

書面調査関連

CSVの資料は、GCPの必須文書と同様に、搬入資料となるか？

- 本ガイダンスでは、検討・言及していません。個々に、当局と相談し、確認してください。

22

CSV・セキュリティ・IT関連

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
電子化情報部会 副部会長 工藤 稔

23

CSV・セキュリティ・IT関連(1)

4.1. 実施医療機関で入力されるデータについての要件:
「CSV報告書等必要な資料を用意しておく」とあるが、電子的記録で問題はないか？

- 問題ないと考えますが、これもER/ESの要件を満たしている必要があります。

24

CSV・セキュリティ・IT関連(2)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 1) :

監査証跡を必要とするタイミングについて述べていない。入力ミス、DCF修正からなどが考えられるが、各社のポリシーに従うという理解でよいか？

- 基本的に各社のポリシーに従うことで問題ありませんが、少なくともEDCシステムにデータが送信された以降は必要になります。

25

CSV・セキュリティ・IT関連(3)

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件:

“監査証跡を「自動的に」残すことができる”とあるが、ERESガイドラインでは「望ましい」となっており必ずしも必須要件ではない。ERESガイドラインでは「保存情報の作成者の識別」と「変更履歴」が要件となっているのみである。本ガイダンスではどうして厳しくしたのか？

- ER/ESガイドラインはEDCに限ったガイドラインではありません。今回のガイダンスはEDCで実施し、電子媒体を正本とする場合にどのようにすべきかをまとめたものです。EDCの場合製薬企業以外の医療機関の方々もデータ入力等を行うため、監査証跡は自動的に残すことが望ましいと考えられます。
- 自動的に残されていないからといってそのシステムを否定するものではありません。

26

CSV・セキュリティ・IT関連(4)

4.1.3.1. EDCサーバー上の電磁的記録(電子症例報告書データ、データの監査証跡及び電子署名使用時は署名関連データ)の保存性に関する要件 1) :

「正当性あるリスク評価」とは具体的にどのようなものか？
目安を示していただきたい。

- メディアの保存年限、定期的なコピー、保存方法など、規格があれば準じていることなどが想定されます。
- まず、保管すべき電磁的記録が後で読み出せなくなる事態を引き起こす要因は何か？その影響度、発生確率は？どのようにすればそれらのリスクを軽減できるか？等を各社で検討する必要があります。

27

CSV・セキュリティ・IT関連(5)

4.1.3.2. データ移管後の保存用電子症例報告書の保存性に関する要件 A. 臨床試験データの保存に関する要件 3) :

「定期的に検査する手段」とあるが、目的は何か？また、定期的な検査が必要ということではないとの理解でよいか？

- 磁気メディア等の記録媒体の劣化に備えて、電磁的記録の信頼性を定期的に確認することを目的として、定期的に電磁的記録をバックアップするような場合を想定しています。
- 検査では、バックアップ元とバックアップしたデータの同一性、信頼性(読み出し、正確性等)を確認します。
- 検査は責任医師保管分(電子症例報告書の写し)についても定期的に依頼者が検査すべきでしょうか？との質問もありましたが、これはGCPで定められた保存期間は保存できるような状態で提供するので定期的な検査は不要でしょう。

28

CSV・セキュリティ・IT関連(6)

4.2.3. (中央検査機関から電子的に入手するデータについての要件)保存性 6) :

「固定したデータのバックアップの保存、復元方法及び正確に復元できたことの確認方法に関する文書を保存する。」との記載があるが、復元とは具体的に何を指しているのか？壊れたファイルを元通りにすることか、あるいは再度同じEDCシステムを立ち上げ正常にインポートする、ということか？

- いずれも該当します。ここでは事故等によるデータの破損や消失に備え、バックアップ・データからの復元を行うことについて述べており、復元の手段や方法は問いません。

29

CSV・セキュリティ・IT関連(7)

4.1.3.2. データ移管後の保存用電子症例報告書の保存性に関する要件 A. 臨床試験データの保存に関する要件 2) :

「ファイルフォーマットは検索可能」である必要があると記載されているが、そうだとすると、長期保存文書に用いる文書形式として公式に認められているTIFFなどは利用不可ということか？

- TIFFの使用目的がわからないと回答は困難ですが、EDCとしてのTIFFでのデータ交換は画像データが考えられ、この場合検索は考える必要はありません。
- 長期保存文書のファイル形式や手段(TIFF)に関する質問であれば、特定のファイル形式や手段について、その可否を言及するものではありません。

30

CSV・セキュリティ・IT関連(8)

4.1.3.2. データ移管後の保存用電子症例報告書の保存性に関する要件 A. 臨床試験データの保存に関する要件 3) :
保存用媒体は「書換えが不可能かつ削除が不可能」である必要があると記載されているが、適切な文書管理体制下であれば、必ずしもその必要はないのではないか。

- 質問のように適切な文書管理体制下が書き換え不可能、削除不可能を担保できるのであれば問題はないと考えられます。

31

CSV・セキュリティ・IT関連(9)

4.1.3.1. EDCサーバー上の電磁的記録(電子症例報告書データ、データの監査証跡及び電子署名使用時は署名関連データ)の保存性に関する要件 2) :
「電磁的記録は紙での原本保存と同等の運用の管理下に置かれている(保存管理者定める等)」とされているが、電磁的記録の維持/保存に関する内容なので、EDCサーバーをもつベンダーに委託することになるが、保存管理者は物理的にベンダーのサーバー保守担当者にならざるを得ないが問題はないか？

- 保存管理者の定義の問題ですが、EDCサーバーのメンテナンス、アクセス権管理やデータのバックアップ取得など実際の管理(つまり、「実務的な手法及び活動」)はベンダーの担当者に委託してかまいません。この担当者を保存管理者と定義すれば質問の答えはYESです。
- しかし、EDCデータの品質の最終保証責任は依頼者にあると考え、依頼者(企業)の人間が保存管理者となりベンダーの担当者が手順通り作業を実施していることを、管理するのであれば答えはNOです。
- 管理方法は、使用するシステムや、契約内容により異なります。個々の手段や方法については、企業側のポリシーにしたがって、電磁的記録の真正性や見読性の確保の観点で検討する必要があります。

32

4.1.1. 電磁的記録の真正性に関する要件 2) :

「システム操作事実の否認を防止する仕組み」とあるが、具体的にどのような仕組みを指しているのか？

- 具体的には、実際に行った操作のログ(操作者、操作内容、操作日時)が残される仕組みを想定しています。

