

治験関連文書の電磁的保管に係る留意点

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
電子化情報部会 タスクフォース3
2016年3月8日

【免責事項】

本資料の記載内容は、現時点の情報に基づき記載しています。本資料を利用した結果生じた損害について、日本製薬工業協会は一切責任を負いません。

用語の定義

本書で用いる用語は、以下のとおり定義する。

用語	定義
21 CFR Part 11	米国連邦規則 21 条第 11 章。1997 年に FDA が制定した電子記録、電子署名に関する規則。医薬品や食品の販売許可申請の際に使用する電子データと電子署名について、遵守すべき要件を定めたもの。
Certified Copy	保証付き複写。元の記録からの紙又は電子的手段による複写物で、日付入り署名等によって証明されたもの、又は、元の記録と同一の属性及び情報をすべて正確に複写することが保証されたプロセスを経て作成されたもの。
CRO	Contract Research Organization の略。開発業務受託機関。
CSV	Computerized System Validation (コンピュータ化・システム・バリデーション) の略。コンピュータ化システムが、完全性、正確性、信頼性及びユーザの意図 (ユーザ要求、使用目的等) どおりに確実に動作することを検証・保証し、文書化すること。
CTA	Clinical Trial Authorization の略。欧州における臨床研究許認可。
CTMS	Clinical Trial Management System の略。治験の実施状況を管理するシステム。
DIA	The Drug Information Association の略。医薬品情報協会。
eCRF	Electronic Case Report Form の略。電子症例報告書。
EDMS	Electric Document management System の略。電子文書管理システム。
EMA	European Medicines Agency の略。欧州医薬品庁。
eTMF	電磁的記録で構成される TMF。
FDA	Food and Drug Administration の略。アメリカ食品医薬品局。
IND	Investigational New Drug Application の略。米国における治験許可申請。
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency の略。イギリスの医薬品・医療製品規制庁。
pTMF	書面で構成される TMF。
TMF	Trial Master File の略。ICH E6 (ICH-GCP) で規定している Essential Document (必須文書) に、治験の実施及びデータの品質に対する評価を補助する文書を加えた治験関連文書から成る文書群。
アーカイブ	すぐに使わないが失いたくないデータを長期的に保管するため、専用の保存領域や記録装置に移動させること。

用語	定義
イントラネット	インターネット等の技術を用いることで利便性を高め、且つアクセスできる端末を制限する事で安全性を高めた企業内ネットワーク。
オンプレミス型	企業などが情報システムを自社で保有し、自社の設備において運用するITシステムのタイプ。
クラウド型	クラウドコンピューティングによって提供されるサービスのタイプ。
見読性	電磁的記録が機器上への表示及び書面の作成ができること。
厚労省 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 薬食発第 0401022 号）
書面	紙媒体による資料。
真正性	電磁的記録が保存期間中の改変、消去について確認でき、責任の所在が明らかであること。
治験関連文書	GCP で示されている必須文書及び治験の実施やデータの品質に対する評価を補助する文書。
電磁的記録	人の知覚では認識できない、電子式・磁気式・光学式などの方法で記録され、コンピュータで処理される記録。
バックアップ	データが破損した時にその壊れたデータと入れ替える為に元のデータを予め複製しておくこと。
ベンダー	製品やサービスを利用者に販売する事業者。
メタデータ	データに関するデータ。TMF の場合、文書の属性情報等が該当。例として品目名、臨床試験名、試験実施国、文書名及び版数等が挙げられる。
リストア	記憶装置が破損するなどしてデータが失われた際に、バックアップしておいたデータを書き戻すなどして復元すること。

目次

1. はじめに	- 4 -
2. 治験関連文書を取り巻く現状.....	- 4 -
3. 治験関連文書の保管に関する課題.....	- 6 -
3.1 治験環境の変化	- 6 -
3.2 書面による治験関連文書の保管における問題.....	- 7 -
4. 治験関連文書の電磁的保管について.....	- 8 -
4.1 治験関連文書の電磁的保管のメリット／デメリット.....	- 8 -
4.2 eTMF に関する規制当局の見解.....	- 11 -
4.3 治験関連文書を電磁的に保管するための IT システムの種類と特徴	- 11 -
4.4 治験関連文書の電磁的保管における留意点.....	- 13 -
5. 各社に適した、治験関連文書の保存方法の選択.....	- 16 -
6. さいごに	- 17 -

別添資料 DIA Trial Master File Reference Model ver3.0 に対する日本国内における
治験関連文書等のマッピング

1. はじめに

医薬品開発において、ICH-GCP ガイドラインで示されている必須文書及び治験の実施やデータの品質に対する評価を補助する文書（本書では、これらの文書を総称して治験関連文書と略す）は、各国の規制により一定期間の保管が義務付けられている。臨床試験に関するこれら資料のセットは Trial Master File (TMF) と呼ばれている。TMF の保管方法には、書面による保管と電磁的記録による保管があり、それぞれ paper TMF (pTMF)、electronic TMF (eTMF) と呼ばれている。

近年、電磁的記録による治験関連文書をクラウド上に保管するための専用システム (eTMF システム) が IT ベンダーにより開発され、治験関連文書の電磁的保管及び eTMF システムの利用が、海外の製薬企業や CRO を中心に、徐々に増えつつある。

日本においては、国際共同治験の増加や治験手続きの電磁化など治験環境の変化に伴い、治験関連文書の電磁的保管や eTMF システムへの関心が高まりつつあるものの、治験関連文書の電磁的な保管は、欧米に比べ少ないのが現状である。

そこで、日本製薬工業協会（以下、製薬協）医薬品評価委員会電子化情報部会では、治験関連文書の電磁的保管や eTMF システムの有用性について検討を行った。具体的には、治験関連文書を取り巻く現状、治験関連文書の保管に関する課題、各社の医薬品開発方針に即した治験関連文書の保管方法の選択等について検討を行った。以下にその結果を記す。

2. 治験関連文書を取り巻く現状

1996年に公表された ICH-GCP の Section 8.1 では、「必須文書とは、治験の実施及び得られたデータの質の評価を可能にする文書類をいう」と述べられている。さらに、「これらの文書は、治験実施の妥当性及び収集された成績の完全性を確認する過程の一部として、通常、治験依頼者の品質保証部門による監査、又は規制当局による査察の対象となる」と述べられるとともに、最小限そろえなければならない必須文書のリストが掲載されている。また、欧州では、European Directive 2005/28/EC において、「TMF は治験の実施及び得られたデータの質の評価を可能にする必須文書により構成される」と述べられている。

なお、臨床試験の実施に関する規制要件は日米欧 3 極で完全には統一されておらず、ICH-GCP の必須文書リストで示されている以外にも、各国規制当局が独自に要求する文書が存在している。また、EMA が 2013 年 2 月に公表した TMF に関するガイダンス「Reflection paper on GCP compliance in relation to trial master files (paper and/or electronic) for management, audit and inspection of clinical trials(draft)」(以下、Reflection paper) では、「ICH-GCP Section 8 や TMF guidance の Section 3 に必須文書に関する最低限の文書リストが示されているが、これら規制のガイダンスで述べている必須文書リストは、臨床試験の実施を再構築するための潜在的な文書の一部であり TMF の内容物の最終的なチェックリスト

として用いることは推奨しない」と述べられている。このように、ICH-GCP や各国規制、ガイドラインにより、保存すべき治験関連文書に関する抽象的な概念や最小限の必須文書リストが示されているものの、具体的な文書を示した総合的なリストは提供されていない。

そこで、DIA は、規制や TMF に関する慣例について、業界全体で検討した単一の統一解釈を提供すべく、DIA TMF Reference Model を作成し、2010 年に version 1 を発表した。なお、DIA TMF Reference Model は、TMF の内容及び構造、ネーミング、電子文書のメタデータの標準化を可能とするために作成されており、その後も改訂が繰り返し行われ、2015 年 6 月に version 3.0 が発表されている。

この様な状況下、保存すべき治験関連文書については、ICH-GCP や各国規制、ガイドラインに基づき、また、DIA TMF Reference Model を参考に、製薬企業各社が独自に判断しているのが実情である。

ICH-GCP Section 8.1 では「本章に掲げた文書の一部又は全ての文書は、治験依頼者の監査担当者による監査及び規制当局による査察の対象となり得るものであり、それに対応できるように整理しておかなければならない」とも述べられている。表 1 に示すように、治験依頼者に対する規制当局による査察の実施時期や要求事項は、日米欧 3 極により多少異なっているのが実情である。そのため、査察を受ける可能性がある国や地域の規制当局が求める水準で治験関連文書を保管し、また、査察時に適切に対応できるよう準備しておく必要がある。特に、海外規制当局による査察を受ける可能性がある場合には、試験開始当初より、当局査察に対応できるよう準備しておく必要がある。

表 1 日米欧における当局査察

	日本	米国	欧州
査察実施時期	承認申請後	IND 以降	CTA 以降
査察に関する要求事項	査察官が希望する文書を治験依頼者が提示することが求められる。	査察官が希望する文書を治験依頼者が遅滞なく提示することが求められる。	査察官が希望する文書を査察官自らにより、遅滞なく取り出し、閲覧できることが求められる。

なお、国際共同治験の増加など治験環境の変化に伴い、治験関連文書の保管に関する要求事項も変化している。次に、治験関連文書の保管に関する課題について考察する。

3. 治験関連文書の保管に関する課題

3.1 治験環境の変化

近年、治験環境は様々な面で変化してきており、電磁的システムにより治験関連文書の保管を行わないと対応が難しい状況になりつつある。

1) 海外規制当局による TMF 査察動向の変化

EMA Reflection paper には、GCP 査察時の TMF に関する指摘事例が記載されている。その一例は次の通りである。

- ・試験に関連する全ての文書とその保管場所を整理できておらず、査察官の求めに応じて文書を提示することができなかった。そのため査察日程の追加に至った事例もあった。
- ・他試験の治験関連文書等が誤って保管されていた。
- ・治験実施の再構成を可能とする文書が作成されていなかった。SOP に従い作成された記録や、トレーニングやプロジェクトチーム会議等の記録が保管されていなかった。

また、英国では、MHRA が 2014 年 4 月 25 日に発出した「Updated definition of a critical GCP inspection finding」により、次の事項が Critical に分類されている。

Where provision of the Trial Master File (TMF) does not comply with Regulation 31A 1-3, as the TMF is not readily available or accessible, or the TMF is incomplete to such an extent that it cannot form the basis of inspection and therefore impedes or obstructs inspectors carrying out their duties in verifying compliance with the Regulations.

このように、欧州においては、規制当局による査察時に、査察官の求めに応じて文書を提示することができる状況を常に整えていることや、TMF の完全性（必要な文書が正しく所定のファイルにファイリングされていること）が、これまで以上に求められている。

2) 国際共同治験の増加

近年、開発期間の短縮化、臨床試験実施国／医薬品承認申請国の拡大、ドラッグラグの解消、開発コスト削減など効率的な医薬品開発を行うべく、国際共同治験の実施が増加している。国際共同治験の場合、治験実施国が多岐にわたること、開発拠点が複数に及ぶこと、試験規模が拡大し多くの組織が関与するようになること等により、複雑化した TMF の管理が難しくなる。そのため、TMF の対応状況を中央で管理することが必要になる。

3) CRO への業務委託の増加

国際共同治験の増加などにより、CRO への業務委託も増加している。CRO に業務を

委託した場合であっても、治験依頼者には臨床試験の品質を保証する義務がある。欧米の場合、治験実施中に規制当局による査察を受ける可能性があるため、治験実施中であっても TMF が適切に保管されていることを確認するための手段が必要になる。そのため、CRO で保管されている TMF の閲覧を実施する治験依頼者や、CRO に対し TMF 管理に関する報告書の提出を求める治験依頼者も存在する。また、CRO から治験依頼者への TMF の移管が必要であるが、多数の文書を正確に移管することを保証する必要がある。多くの場合、これらの対応が治験依頼者、CRO の両者に負担になっており、より効率的な TMF 管理及び TMF 移管方法が必要とされている。

4) 企業合併、共同開発、開発品の導出入

新薬パイプラインの枯渇と新薬開発に伴う費用の上昇という困難を乗り越えるため、開発費用削減のための会社間の合併、共同開発や、開発品の導出入という開発戦略が増えてきている。これらのケースでは関係先との間で TMF の移管が発生する可能性がある。すなわち、移管するための TMF の準備、効率的かつ正確な TMF 移管の方策、受領した TMF の適切な保管等の業務が必要となる。

5) 治験手続きの電磁化

製薬協では、『治験手続きの電磁化における標準業務手順書』を作成し、2014年9月に公表した。今後、日本医師会 治験促進センターが運営する治験業務支援システム「カット・ドゥ・スクエア」の普及などにより、電磁的記録による治験手続きが増加する可能性があり、これらの電磁的記録を適切に保管する手段が必要とされている。

このような治験環境の変化に伴い、治験関連文書の保管に関する新たな対策が必要となりつつある。

3.2 書面による治験関連文書の保管における問題

日本ではこれまで多くの場合、治験関連文書は書面により保管されてきた。しかしながら、書面による保管では以下のような問題が生じることがある。

表 2 書面による治験関連文書の保管における問題点

問題点	内容
治験関連文書の検索性	治験関連文書が膨大な場合、査察時に短時間で目的の文書を探し出すことが困難になる。もしくは、検索性を向上させるためのタグ付け作業などに労力を要する。
治験関連文書の閲覧性	正式な保管文書を閲覧するためには、保管場所に出向く又は保管書類を閲覧場所に移動する必要がある。多くの拠点に関係する場合、治験関連文書の閲覧性は低下する。
治験関連文書の保管状況の確認	必要な書面が漏れなく、正しく所定のファイルに保管されていることを確認するためには、ファイルが実際に保管している場所に出向く又は TMF を閲覧場所に移動する必要がある。複数拠点が関係する場合、保管状況の確認には困難を伴う。
TMF の移管	治験実施中や治験終了後に CRO、共同開発会社、導出入先などと TMF の移管を行う際、試験規模が大きい場合、膨大な書面の移管が発生し、対応には大きな労力が必要になる。企業合併の場合、更に膨大な書面の移管が発生することになり、より大きな対応の労力が必要になる。
TMF の保存性	TMF は製薬企業にとって非常に重要な資産であるが、書面による保管の場合、災害／事故による消失や、書類移送時の紛失などのリスクを抱える。

先に示した通り、治験環境の変化に伴い治験関連文書の保管に関する新たな対策が必要となりつつある。しかしながら、従来の書面による保管では、対策の有効性や効率性の点で限界がある。

インフラ環境の整備や新しいソフトウェアの開発など IT 技術は日々進歩してきている。これらの技術を活用し、治験関連文書を電磁的に保管することは、上記の課題を解決するための有効な手段に成り得るものと考えられる。

次に、治験関連文書を電磁的に保管することについて考察する。

4. 治験関連文書の電磁的保管について

4.1 治験関連文書の電磁的保管のメリット／デメリット

治験関連文書の保存に関し、日本では eCRF など一部の電磁的保管は普及してきているものの、治験手続き書類など多くは未だ書面により保管している企業が多い。欧米においても同様に書面により保管している企業が多いが、EMA、MHRA よりガイダンスが発行されたこともあり、近年では電磁的保管を導入している企業も増加している。

治験関連文書を電磁的に保管するための形式には、元の形式を保った電磁的記録（例えば Word で作成し、そのまま Word で保管する）、他の形式に変換した電磁的記録（例えば Word を PDF に変換し保管する）、及び書面から生成された電磁的記録（例えば書面をスキャンすることにより生成された PDF を保管する）の3つがあげられる。これら電磁的記録により治験関連文書を保管する、すなわち eTMF として保管することのメリット／デメリットは以下のように考えられる。なお、これらの検討には、MHRA が 2012 年 9 月に発出した Good Clinical Practice Guide の 10.5.2 Considerations for use of paper and electronic trial master files を参考とした。

1)eTMF のメリット

- ・様々な地域や組織から同じ文書にアクセスすることが可能

インターネットやイントラネットなどのネットワークに接続された IT システムを用いて治験関連文書を電磁的に保管することにより、国内外の複数の拠点や CRO、医療機関等より文書の保存や、同じ文書の閲覧を行うことが可能となる。これに伴い、以下の点でメリットが得られる可能性がある。

- TMF の集約（一元的な保管）

各拠点や組織ごとに部分的に分散し保管されている TMF を eTMF としてネットワーク上に集約保管することにより、随時、一元的に保管することが可能となる。

- 治験関連文書の閲覧性の向上

地理上の制約を受けずにパソコン端末等から目的の文書を閲覧することが可能となる。

- TMF の保管状況の管理

ネットワークに接続されたシステムを利用することで、TMF の保管状況や TMF の完全性を中央で確認することが可能となる。また、TMF の保存状況を指標として治験の進捗を管理することも可能となる。

- CRO や医療機関による TMF 対応状況の確認

ネットワークに接続されたシステムに、治験関連文書を CRO や医療機関が直接保存することにより、随時パソコン端末から CRO や医療機関の TMF 対応状況を確認することが可能となる。そのため、TMF 対応状況の確認のための CRO や医療機関への訪問や、TMF 対応状況の確認のための CRO から治験依頼者への治験関連文書のコピー送付は不要になる。

- ・治験関連文書の検索性の向上

予め定めたフォルダ構造に、適切なメタデータを付与して保管された治験関連文書は、IT システムの検索機能を用いて、迅速かつ容易に検索することが可能となる。

- TMF のバックアップ作成が容易
 - eTMF の場合、適切な IT システムを用いることにより、バックアップの作成及び遠隔地への保存を定期的に行うことが比較的容易に行える。
- 他の IT システムへの連携
 - eTMF を保管する IT システムと臨床試験管理システム (CTMS) や CTD 編纂システムなどと連携し、情報やドキュメントを共有することにより臨床試験管理や CTD 作成業務の効率化を図ることが可能である。但しその場合、システム連携に関する部分についても CSV が必要になる。
- TMF の保管場所の削減
 - TMF を書面で保管する場合、適切なセキュリティや保管環境を備えた保管設備が必要となる。治験の規模が大きくなり書類が増えるほど必要となる保管スペースも増大する。eTMF は電子ファイルを保存するため、物理的な保管設備が不要であり、保管スペースを削減することが可能となる。

2)eTMF のデメリット

- eTMF を管理するための IT システムの導入コスト／維持コストが高額
- IT システムを使用するためのトレーニングが必要
- スキャニングのための装置が必要 (書面をスキャンする場合)
- 不正アクセスや情報漏洩のリスクが紙の場合に比べて高い
- データ破損、消去等により見読性や真正性が損なわれるリスクが高い
- コンピュータやインターネットが必要であり、システムやインターネット障害の影響を受けやすい
- 厚労省 ER/ES 指針への対応が必要
- CSV が必要
- 長期保存のための対策が必要

eTMF のデメリットとして取り上げている、不正アクセス、情報漏洩、データ破損、データ消去等に関するリスクについては、セキュリティ対策や CSV を適切に実施することで回避もしくはコントロールすることが可能である。また、厚労省 ER/ES 指針への対応や CSV に関する対応についても、方法論が確立されつつある現在では、効率的に実施することが可能となりつつある。従って、IT システムの導入コスト／運用コストが高額である点が eTMF の主要なデメリットとして捉えることができる。

上記の通り、eTMF にはメリットとデメリットの両面があるものの、pTMF による保管では解決できない治験関連文書の保管に関する課題であっても、電磁的記録による保管が有効な手段になり得ることがある点から、日本においても eTMF の有用性は高いものと考えられる。

4.2 eTMF に関する規制当局の見解

欧州では、EMA は 2013 年 2 月公表の Reflection paper において、6 章で査察官が査察先を訪問することなく eTMF にリモートアクセスすることが将来的に法制化される可能性について言及すると共に、7 章で eTMF 利用時の注意事項を述べている。同様に、英国の MHRA は、2012 年 9 月公表の Good Clinical Practice Guide において、10 章 5 節に electronic trial master file の項を設けている。それぞれの規制文書における electronic trial master file の項目は次の通りである。

表 3 欧州規制文書における eTMF 関連項目

EMA	MHRA
Reflection paper on GCP compliance in relation to trial master files (paper and/or electronic) for management, audit and inspection of clinical trials	Good Clinical Practice Guide
7. Electronic Trial Master Files 7.1. eTMF content 7.2. Controls and security, training and validation of eTMF 7.3. eTMF at the investigator site 7.4. Scanning or transfers to other media 7.5. eTMF vendors 7.6. GCP Inspection of eTMF	10.5 Electronic Trial Master File 10.5.1 What is an electronic trial master file? 10.5.2 Considerations for use of paper and electronic trial master files 10.5.3 Controls, security, training and validation 10.5.4 Scanning or transfers to other media 10.5.5 Destruction of original paper records

米国では、21 CFR Part 11 で、GxP における、電子記録あるいは電子署名を利用する場合の規制要件が定められているものの、欧州のような eTMF に対する具体的な規制要件は示されていない。

日本では、厚労省 ER/ES 指針により、電磁的記録及び電子署名を利用する場合の規制要件が定められている。また、「臨床研究・治験活性化 5 年計画 2012」において、治験手続きの効率化のための IRB 審査資料の統一化と電子化を実行することが提言され、2013 年 7 月 1 日発出の事務連絡「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方について」において、電磁的記録として治験関連文書を取り扱う際に遵守すべき法令や保存する際の留意事項や活用事例を示し、治験手続き書類の電磁化の促進を促している。しかしながら、eTMF に対する具体的な規制要件は示されていない。

4.3 治験関連文書を電磁的に保管するための IT システムの種類と特徴

前項に示したように治験関連文書の電磁的保管に用いる IT システムは、日本では厚労

省 ER/ES 指針、米国では 21 CFR Part11 の要件を満たす必要がある。厚労省 ER/ES 指針では、「電磁的記録利用システム及びその運用方法により電磁的記録の真正性・見読性・保存性が確立されていること」が求められている。なお、厚労省 ER/ES 指針では、電磁的記録の真正性等は「電磁的記録利用システム」で確立されていない場合であっても、「運用方法」により確立されていれば、要件を満たしているものと認められる。しかしながら 21 CFR Part11 では、真正性等を「運用方法」により確立することは認めていない点に留意する必要がある。

次に、電磁的記録の保存が可能な、ネットワークに接続した IT システムの種類と特徴を表 4 に、保有機能の比較を表 5 に示す。なお、ネットワークと連携した IT システムにはオンプレミス型とクラウド型の 2 つのタイプがある。

表 4 IT システムの種類と特徴

ファイル シェア	電子文書管理システム	eTMF システム
<ul style="list-style-type: none"> ・電磁的記録を保存/共有するためのシステム。 ・厚労省 ER/ES 指針の要件を満たす（信頼性を確保）ためには、多くの部分を運用手順に依存せざるを得ない。 ・オンプレミス型、クラウド型いずれのタイプも存在する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・厚労省 ER/ES 指針の要件を満たす、電子文書を保管するためのシステム。 ・オンプレミス型が一般的であり、社内関係者に限定して利用されることが多い。近年は、クラウド型のシステムも存在している。 ・一般的なシステムであり、eTMF 向け専用フォルダは標準装備されていない。eTMF の保管に利用するためには、eTMF 保管用のフォルダ構造の追加設定などが必要になる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・厚労省 ER/ES 指針の要件を満たす、eTMF に特化した電子文書管理システム。 ・クラウド型が一般的であり、社内外の関係者によるアクセスに対応可能なシステム。 ・eTMF 専用フォルダや eTMF 管理に必要とされる機能が標準装備されている。 ・ベンダーサポートにより、eTMF 関連のシステムメンテナンスが比較的容易である。

表 5 保有機能の比較

システム要件	システム機能	ファイル シェア	電子文書 管理 システム	eTMF システム
電磁的記録の 信頼性確保	汎用性の高いファイル形式の 保存	○	○	○
	セキュリティ機能	○	○	○
	監査証拠の保存	×	○	○
	版数管理	×	○	○
保存性確保	バックアップ/リストア	○	○	○
	アーカイブ	△	○	○
	インポート/エクスポート	○	○	○
検索性の向上	高度な検索機能	○	○	○
	メタデータの付与	△	○	○
TMF 管理	管理帳票の表示/出力	×	○	○
	文書状態管理機能	×	△	○
	TMF 専用フォルダ構造	×	×	○
随時対応 閲覧性の向上	遠隔地からのアクセス	○	○	○
他のシステムと の連携	システム連携機能	×	△	△

○：実装済 △：一部実装 ×：未実装

4.4 治験関連文書の電磁的保管における留意点

治験関連文書の電磁的保管のための IT システムの選定、導入、運用においては、以下の点を留意すべきである。

1) システム選定に関する留意点

治験関連文書を電磁的に保管する IT システムを導入するに当たっては、まず、TMF 管理に関し自社が求める事項とその優先度を明確にする必要がある。また、次の点を考慮する必要がある。

・ IT システムへのアクセス権の付与範囲

電磁的記録を保管するシステムへのアクセス権の付与は社内限定するのか、あるいは社外の関係者に対してもアクセス権を付与する必要があるかを判断する。

IT システムへのアクセス権を付与する対象が社内関係者に限定する場合は、オンプレミス型、クラウド型のいずれのタイプの IT システムも選択することは可能である。一方、社外関係者にアクセス権を付与する場合は、クラウド型の IT シス

テムを選択するのが良い。オンプレミス型システムを選択した場合、アクセス可能な専用パソコンを社外関係者に貸与したり、専用線の設置などの特別な措置が必要となるだろう。

- IT システムの構築及びシステムメンテナンスにかかる労力と時間

eTMF システムは、DIA TMF Reference Model に基づくフォルダ構造など eTMF 保管専用の機能が標準装備されている。基盤機能についてはベンダーにより既に CSV が実施されているため、比較的早期の稼働開始が期待できる。一方、eTMF の保管先として電子文書管理システム (EDMS) を利用する場合、eTMF 保管用のフォルダ構造やメタデータなどの追加設定が必要になる。更に eTMF 管理のために新たな機能を EDMS に追加する場合、追加機能の開発や CSV の実施が必要になり、多大な費用、労力と時間が必要になる。

また、システム メンテナンスの面からも、eTMF システムであれば、DIA TMF Reference Model のバージョンアップや規制の変化に伴う必要なメンテナンスについて、ベンダーによるサポートが期待できる。しかしながら、EDMS を eTMF の保管用システムとして利用する場合、ベンダーが用意している eTMF に関するオプションを採用している場合を除き、独自にメンテナンスを行う必要があり、メンテナンス面でも多大な労力と時間が必要になる。

- IT システムの柔軟性 (カスタマイズの可否)

IT システムには、ユーザの要望によるカスタマイズを受け入れているシステムと、受け入れているシステムのないシステムのいずれも存在する。

ユーザの要望によるカスタマイズを受け入れている IT システムは、自社の方針や手順に合わせて IT システムを構築することが可能である。しかしながら、システムのバージョンアップ時における CSV に関しては、ベンダーが実施する標準機能の CSV 以外にも、自社向けにカスタマイズを行った部分については、追加で CSV を行う必要がある。

一方、ユーザの要望によるカスタマイズを受け入れている IT システムについては、用意されているシステムの設定項目の範囲内で、自社に適したシステムに設定し、利用することになる。その為、IT システムに用意されている機能に合わせて、社内方針や手順の変更が必要になる場合もある。なお、標準機能の範囲内で利用している場合、システムのバージョンアップ時の CSV は、全てベンダーが実施することになる。

- システム構築費用／運用費用

システムに係る費用、特に運用に関する費用については、各ベンダーにより課金方式が大きく異なる。試験単位による課金方式や利用ユーザ数に基づく課金方式、その他包括契約などがある。試験単位の課金方式の場合、システム運用費用は利用ユーザ数の影響は受けないため、多くのユーザにアクセス権を与えること

は可能であるが、試験数が増加すると、その分、運用費用も増加する。一方、利用ユーザ数に基づく課金方式の場合、試験数や試験規模による影響は受けず、多くの試験で活用することが可能であるが、利用ユーザ数が多いとその分、運用費用が増大するため、運用コストの抑制を図る場合、システムへのアクセス権を与えるメンバーを制限するなどの対策が必要となる。その場合、システムへのドキュメントの保存や管理手順を工夫する必要がある。

- データセンターの設置場所

欧州を含む地域で治験を実施する場合は、個人情報を含むデータの欧州圏外への持ち出しには欧州規制当局の規制が適用される。医師の個人情報、被験者の個人情報を EU 圏外へ持ち出すには、会社間での **Data Transfer Agreement** の締結、被験者の同意、また **CRO** に業務委託する場合には、**CRO** を介した個人情報の **Disclosure** に関する条項が契約に含まれているか (**CRO** が医師との契約者になる事も想定されるため) 等の確認の必要性など検討・対応すべき事項が多く発生する。これらの事項や臨床試験実施地域を考慮しデータセンターの設置場所を検討する必要がある。

- ドキュメントの長期保存方法

試験終了後や承認取得後のドキュメントの保存方法（アーカイブなど）や費用について、ベンダーと事前に取り決めておくことを推奨する。システム利用開始後に、長期保存方法について検討した場合、保存文書のエクスポート機能の追加や保存文書をエクスポートするための追加作業が発生し、そのための追加費用が必要になる可能性がある。

2)システム構築に関する留意点

自社に導入する IT システムを構築する際、次の点を考慮すべきである。

- **TMF** 構造に則したフォルダの用意とドキュメントのマッピング

治験実施中の効率的な文書管理、当局の査察等での确实且つ速やかな文書の提示等の為には、文書の分類を定め、それに従い文書を保存しなければならない。治験に関する文書の分類を「**TMF** 構造」と呼ぶことにより、分類に従った文書の保存を「**TMF** 構造に従った文書の保存」と言い換えることができる。なお、**TMF** を IT システムで管理する場合には、**TMF** 構造に則したフォルダを用意する必要がある。

今後、治験のグローバル化及び **eTMF** 利用が拡大するうえで、治験依頼者が社外の医療機関、第三者機関等と **TMF** を授受・共有するためには、**TMF** 構造及び個別の文書がどの分類に該当するか（ドキュメントのマッピング）の共通化が課題となる。製薬協では、**TMF** をグローバルで管理するための **TMF** 構造に対する国内で実施する治験のドキュメントのマッピングの標準案について検討を行った。検

討結果は、別添として「DIA Trial Master File Reference Model ver3.0 に対する日本国内における治験関連文書等のマッピング」にまとめた。(別添資料)

3)システム運用に関する留意点

システムを運用するに当たり考慮すべき事項は次の通りである。

・運用体制の構築

TMFの正確性、完全性の確保及びTMFの一貫性を維持するためには、各社の状況に応じたeTMF運用のための手順を定め、それに基づき運用する組織体制が必要である。また、システム利用開始時においては、システム利用のためのトレーニングを実施することが重要である。

・eTMFのQC

eTMFの検索性を確保するためには、メタデータを正しく付与することが重要である。ゆえに、文書をシステムに固定する前に、メタデータの付与や電子ファイルが適切であることを確認するQCプロセスが必要である。

また、各試験の治験関連文書が揃っていることの確認は、書面の場合と同様のQCプロセスが必要である。QCの実施手順、実施時期を業務手順書あるいは試験毎の計画書として定め、関係者と合意しておくことが重要である。

・書面の電子化

書面と電磁的記録の両方が混在するハイブリッドTMFの場合、一元的に管理するためには、書面をスキャンしてPDF等の電磁的記録として管理することが必要となる。スキャン後の電磁的記録をCertified Copyとしてみなすには、ER/ES指針や21 CFR Part 11の要件を満たす必要がある。そのためには、書面とスキャンングにより作成したPDF等の電磁的記録の同一性を保証するための手順をSOPあるいはマニュアルで規定するなど「スキャンングプロセスの標準化」が必要である。また、使用するスキャナの機種や、読み取り精度の規程など「スキャン条件の標準化」も必要である。なお、スキャンを行った書面の廃棄の是非については、その時点の規制要件を確認したうえで、慎重に判断する必要がある。

5. 各社に適した、治験関連文書の保存方法の選択

海外試験の実施や欧米の規制当局による査察を受ける可能性、臨床試験の規模、文書保管のポリシー、導入済みシステムの種類や利用方針など会社のタイプは各社各様である。また、TMFに関する課題や要求事項も各社其々異なる。治験関連文書の電磁的保管に用いるシステムの選択に当たっては、自社におけるTMF保管の方針を定め、それに適した手段やシステムを選択する必要がある。図1に治験関連文書の保存に用いる手段の選定チャートの一例を示す。

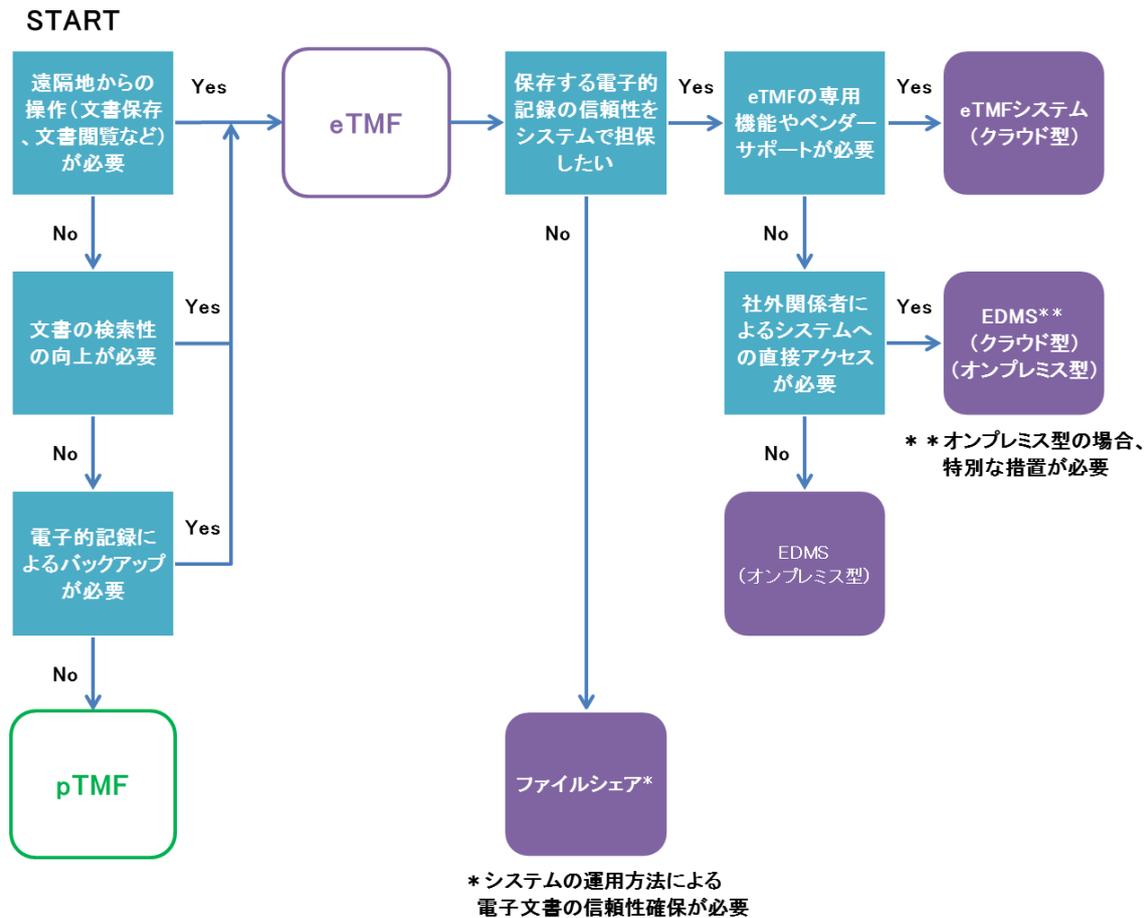


図1 治験関連文書の保存に用いる手段選定チャートの例

6. さいごに

今回我々は、近年における治験関連文書の保存に関する課題を整理すると共に、治験関連文書の電磁的保管やeTMFシステムなどITシステムの有用性について検討を行った。その結果、日本においても、治験関連文書の電磁的保管及び、eTMFシステムやEDMSなどのITシステムの利用は有用であり、近年における治験関連文書の保管に関する課題解決のための有効な手段になり得ると考えられた。なお、開発方針や治験関連文書の保管に対する要求事項は各社異なるため、各社自社におけるTMF管理に関する方針を定め、それに適した手段やシステムを検討することにより、治験関連文書の電磁的保管やそのためのITシステム導入の必要性をご判断いただきたい。

本書が、各社における治験関連文書の電磁的保管やそのためのITシステム導入に関する方針決定及び治験関連文書の保管に関する課題解決の一助になれば幸いである。

治験関連文書の電磁的保管に係る留意点

電子化情報部会

部会長	吉本 克彦	日本新薬株式会社
副部会長	橋本 勝弘	大日本住友製薬株式会社

電子化情報部会 タスクフォース 3

運営幹事	井上 佳紀	参天製薬株式会社
	工藤 稔	鳥居薬品株式会社

拡大運営幹事	佐久間直樹	帝人ファーマ株式会社
--------	-------	------------

TMF 班検討メンバー

小出 俊彦	旭化成ファーマ株式会社
今井 晶子	大塚製薬株式会社
河村 健一	株式会社大塚製薬工場
池崎 友美	キッセイ薬品工業株式会社
榊原 淳人	株式会社三和化学研究所
岩永 仁志	塩野義製薬株式会社
佐伯 直美	第一三共株式会社
川上 宏一	大正製薬株式会社
福田 健一	田辺三菱製薬株式会社
森友 裕也	中外製薬株式会社（～2015年12月）
大江 徹也	富山化学工業株式会社
杉原 陽子	Meiji Seika ファルマ株式会社（～2015年5月）