

# eTMF と TMF Metrics の活用に向けて

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  
2022 年 3 月

## 目次

|      |                                      |    |
|------|--------------------------------------|----|
| 1.   | はじめに .....                           | 3  |
| 2.   | TMF Metrics の解説資料の作成 .....           | 5  |
| 3.   | TMF Metrics 利用に関するアンケート調査（参考） .....  | 6  |
| 3-1. | アンケート調査の概要 .....                     | 6  |
| 3-2. | Timeliness 評価に関する調査結果 .....          | 7  |
| 3-3. | Quality 評価に関する調査結果 .....             | 9  |
| 3-4. | Completeness 評価にかかわるアンケート調査 .....    | 12 |
| 3-5. | アンケート結果からみた TMF Metrics の現状と課題 ..... | 17 |
| 4.   | あとがき .....                           | 19 |

## 1. はじめに

ICH-GCP (医薬品の臨床試験の実施基準)において、Essential Documents 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」とされ、「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査察等の対象となる」と記載されている。従って、治験の過程において作成される文書類は、治験の進捗そのものであり、あるべき文書が適切なタイミングで収集されることは、適切に治験を実施するための要件の一つであると考ええる。

現在では、多くの国内企業において治験関連文書の電子化が進められ、eTMF システムが効果的な電子文書の保管システム場所として広く活用されるようになった。また、CTMS (Clinical Trial Management System) との連携、モバイルデバイスを利用した電子文書の取り込みなど、機能が拡大され、EDC (Electronic Data Capture) や CTMS、IRT (Interactive Response Technology)、安全性情報管理システムと並び、治験関連システムの一つとして欠かせないものとなっている。

一方で、治験の実施に際しては、リスクベースドアプローチに基づく品質管理も求められており、これには「リスクを早期にキャッチできる仕組み」が重要である。

eTMF システムの導入と共に活用が進められてきた TMF Metrics は、文書のタイムリーな収集状況やあるべき文書が収集されているかなどの情報、即ち治験実施の妥当性や完全性 (つまり治験の信頼性) が損なわれるようなリスクの有無を可視化することで、「リスクを早期にキャッチできる仕組み」として活用することが期待できる。

TMF Metrics は、欧米では既に 2014 年に TMF Reference Model Metrics and Reporting Sub-team の「Metrics 101」<sup>1</sup>にて紹介された。2015 年には Metrics Champion Consortium (MCC) に Working Group が設置され、効果的な活用方法について検討されてきた。また、近年の eTMF システムは TMF Metrics を前提に設計されており、Metrics を見やすく整理してレポートやダッシュボードに表示する機能が備えられているものもある。

しかし、国内ではこれまで TMF Metrics の活用方法について議論されたことはほとんどなく、活用事例の報告もあまりされていない。そのため、国内の eTMF 利用者からは、TMF Metrics の本来の意義や有用性を正しく理解し活用するための手引きや解説資料を求める声が聞かれるところである。

このような背景から、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タスクフォース 3 では、TMF Metrics とは何か、評価項目の設定、評価基準や評価方法など、TMF Metrics の基本事項の解説資料を作成することとした。

---

<sup>1</sup> TMF Reference Model Metrics and Reporting Sub-team, Metrics 101, 1 Aug 2014

eTMF 導入企業においては社内の教育資材として、これから eTMF の導入を検討されている企業においてはその導入評価に先立ち活用いただくことを想定したものである。解説資料の作成にあたり、TMF Metrics の国内における現状把握のため、タスクフォース 3 内でアンケート調査を実施し、eTMF を導入している 14 社より得られた結果を集計した。限られた企業からの情報ではあるが、国内における現時点の TMF Metrics の活用状況を示している。

本資料は各社における TMF Metrics の活用を検討する際に参考資料として、是非参照いただきたい。

## 2. TMF Metrics の解説資料の作成

各社にて教育資料等にそのまま利用できるよう、「eTMF(electronic Trial Master File) Metrics の活用に向けた基本事項の解説資料」(パワーポイント)を作成した。ここには内容の概略のみを記載する。

- 資料の内容 -

1. TMF Metrics とは
2. なぜ TMF 管理に Metrics を活用するのか
3. TMF Metrics のタイプ
4. TMF Metrics を用いた TMF の評価方法
5. TMF Metrics の活用に向けて

### 3. TMF Metrics 利用に関するアンケート調査（参考）

#### 3-1. アンケート調査の概要

TMF Metrics の 3 つの指標（Timeliness, Quality, Completeness）について、Metrics の活用による効果や課題を把握するため、本タスクフォース 3 所属会社 18 社を対象に、下記の要領でアンケート調査を実施した。

| 項目         | Timeliness  | Quality    | Completeness |
|------------|-------------|------------|--------------|
| アンケートの実施時期 | 2020 年 12 月 | 2021 年 4 月 | 2021 年 7 月   |
| 回答企業数*     | 14 社        | 10 社       | 12 社         |

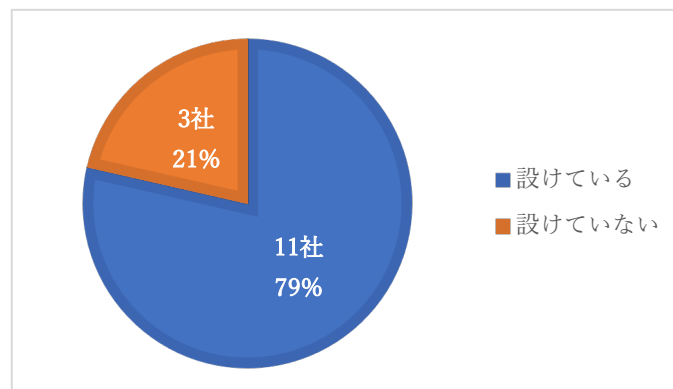
\* eTMF を導入している企業 14 社の回答を集計した。

なお、本アンケートの回答は記述式で収集したため、類似した回答を分類して集計した。回答の読み取りには担当者の解釈が含まれている可能性がある点についてご留意いただきたい。

### 3-2. Timeliness 評価に関する調査結果

#### 問 1. Timeliness の確認

問 1-1. 作成・入手した文書の eTMF システムへの登録期限を設けていますか。



問 1-2. 1-1 で登録期限を設けている場合、どのような期限を定めていますか。

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 1. 文書の入手（固定）からシステムへの登録まで              |     |
| 15 日以内                                | 1 社 |
| 30 日以内                                | 6 社 |
| 2. 文書の入手（固定）からシステム上で承認、Finalize*されるまで |     |
| 30 日以内                                | 1 社 |
| 35 日以内                                | 1 社 |
| 45 日以内                                | 1 社 |
| 60 日以内                                | 2 社 |
| 3. その他                                |     |
| ・ 文書毎に提出日までの日数を定めている：1 社              |     |

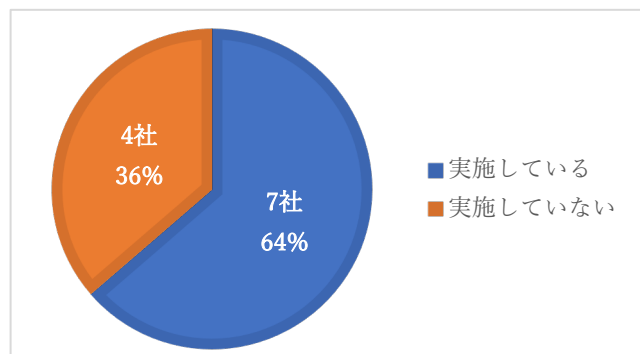
日数の記載は、暦日、労働日を区別していない。

1, 2 に重複回答あり（2 社）

\*Finalize：eTMF システム上で文書が固定されること。通常、文書登録後の eTMF QC を経て固定される場合が多い（eTMF QC については、3-3. 問 1. 1-1 参照）。

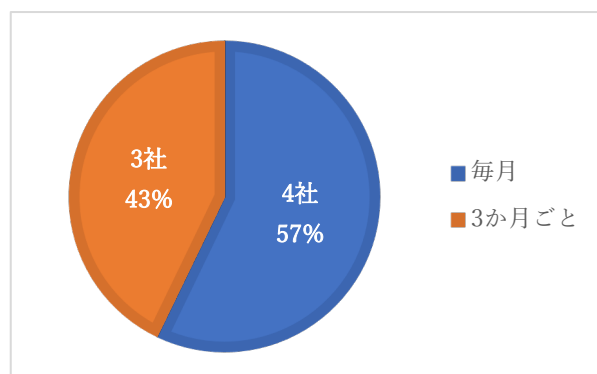
## 問 2. Timeliness の Metrics 評価

問 2-1. 1-1 で作成・入手した文書の eTMF システムへの登録期限を設けている場合、タイムリーな登録の Metrics 評価を実施していますか。



社内では実施しないが、CROのみ実施している（1社）場合も「実施している」として集計した

問 2-2. 2-1 で Metrics 評価を実施している場合、評価の頻度を記載ください。



問 2-3. 2-1 で Metrics 評価を実施している場合、評価の基準値を記載ください。

| 期限内に登録された文書の割合の基準値* (%) |    |
|-------------------------|----|
| <60%, 60-79%, 80%≦      | 1社 |
| <85%, 85-94%, 95%≦      | 1社 |
| 100%                    | 1社 |
| 90%以上                   | 1社 |
| 80%以上                   | 1社 |
| 70%以上                   | 1社 |
| 具体的な%は決めていない            | 1社 |

\*期限内に登録されなかった割合（逸脱率）を基準としている場合も含む。比較のため、表現を合わせて表示した。



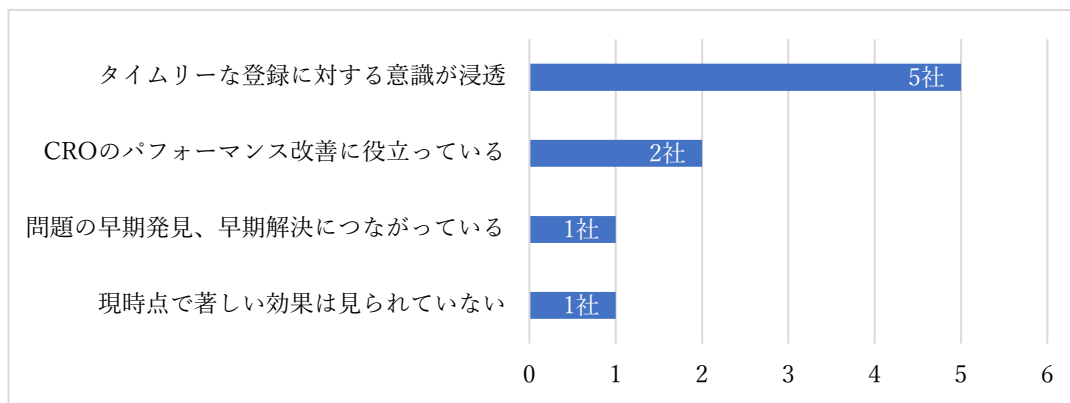
### 問 3. Timeliness の Metrics 評価の活用

問 3-1. Metrics 評価の結果のフィードバックを行っていますか。

全 7 社がフィードバックしていると回答。フィードバック先は下記の通り。

- ・ 試験のリーダー (2 社)
- ・ CRO を含む試験の担当者 (4 社)
- ・ 試験のリーダーおよび担当者 (1 社)

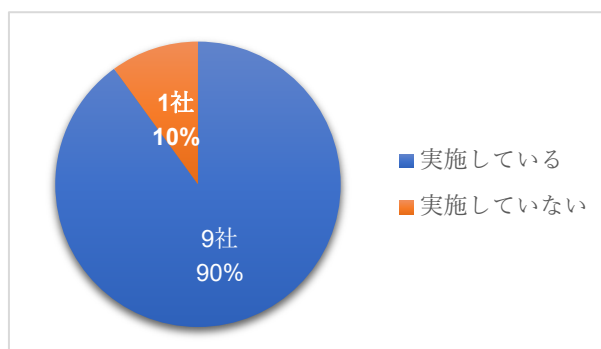
問 3-2. 定期的な Timeliness 評価にはどのような効果がありますか。(複数回答あり)



### 3-3. Quality 評価に関する調査結果

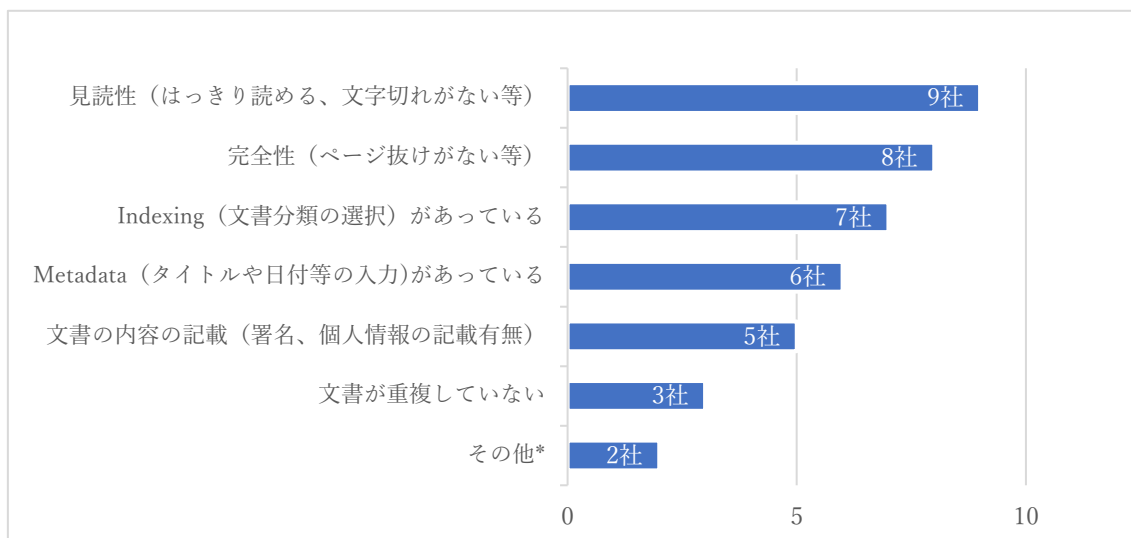
#### 問 1. Quality の確認

問 1-1. eTMF QC\*を実施していますか。



\*eTMF QC： eTMF システムに文書登録する際に文書の見読性（はっきり読める、文字切れがない等）、Indexing（文書分類の選択）が適切であるか等を確認する行為

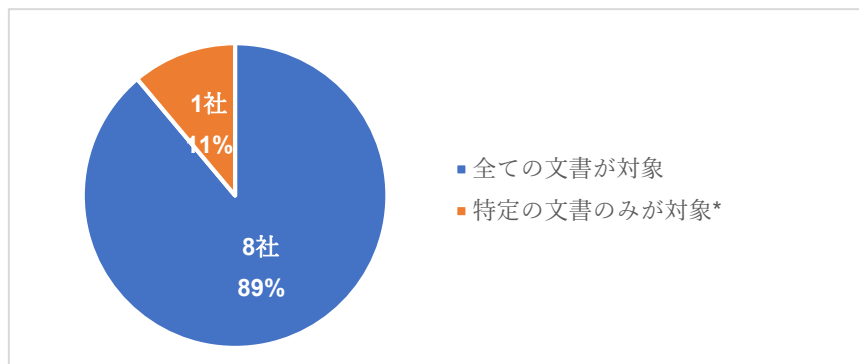
問 1-2. 1-1 で eTMF QC を実施している場合、QC 項目は何ですか。(複数回答あり)



\*その他の内容：

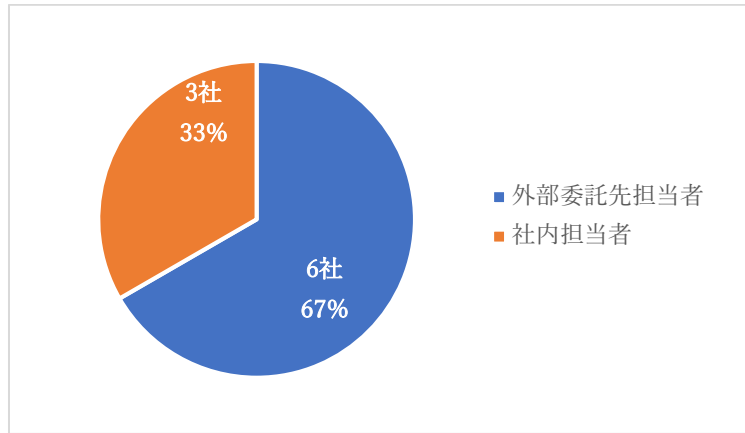
- ・ 最新テンプレートの使用、訂正箇所・フォーマットが適切か (ヘッダー・フッター、ページ番号)
- ・ TMF 保管が不要な文書ではないか

問 1-3. eTMF QC では、eTMF システムに登録された全ての文書が対象となりますか。



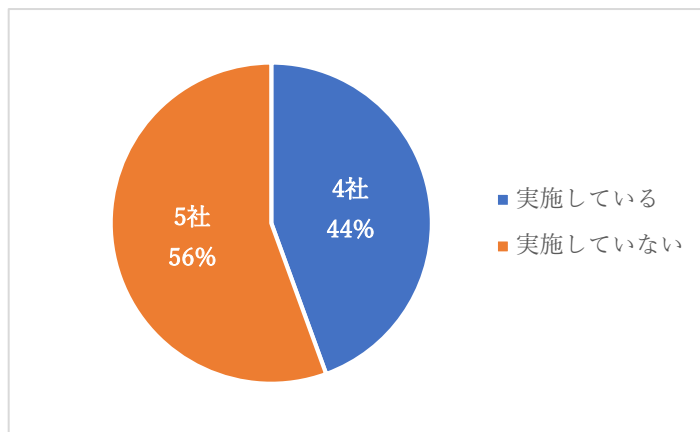
\*文書分類ごとにリスク評価し、QC 対象文書を特定 (Risk Based QC)。

問 1-4. どなたが eTMF QC を実施しますか。



## 問 2. Quality の Metrics 評価

問2-1. 1-1 で、eTMF QC を実施している場合、Metrics 評価を実施していますか。



社内では実施しないが、CRO のみ実施している（1社）場合も「実施している」として集計した

問 2-2. 2-1 で Metrics 評価を実施している場合、評価の頻度を記載ください。

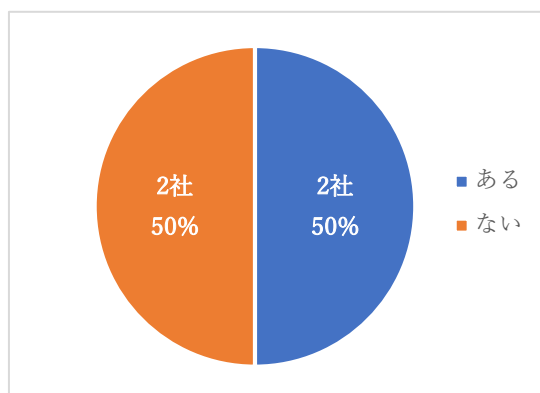
- ・ Metrics 評価を実施している 4社とも、3か月に1回との回答。

問 2-3. 2-1 で Metrics 評価を実施している場合、評価の基準を記載ください

| eTMF QC のフィードバック率の基準 (%) |     |
|--------------------------|-----|
| 5%                       | 2社  |
| 10%                      | 2社* |

\* 「一度も差し戻されることなくストレート固定できた文書の数」を分子として算出される値で算出し、90%を基準に評価している（1社）

問 2-4. 2-1 で Metrics 評価を実施している場合、Metrics カテゴリ分けはありますか（ある場合はその詳細を記載ください）。



カテゴリ分けの詳細：

- ・ ページ抜け、文書重複、署名日付、被験者の個人情報の記載、見読性に問題がある（1社）
- ・ 文書の完全さ、Index（Metadataの適切さ含む）、Scanの正確さ、その他（1社）

### 問 3. Quality の Metrics 評価の活用

問 3-3. Metrics 評価はどのようにフィードバックしていますか。

- ・ 会議で CRO から報告してもらう。
- ・ 結果は毎回 Study team にフィードバックする。
- ・ CRO に対する Oversight の一環として確認し、問題があれば問い合わせる。
- ・ CRO 内で実施した対応及び結果を依頼者に報告してもらう。社内担当者には文書管理部門が評価分析し試験単位でメールによる注意喚起を実施。

### 3-4. Completeness 評価にかかわるアンケート調査

#### 問 1. Completeness の確認

問 1-1. 文書の Completeness（文書が揃っているか）の確認を実施していますか。

- ・ 回答のあった 12 社すべてで文書の Completeness を実施

問 1-2. 1-1 で **Completeness** の確認を実施している場合、どのような点を確認していますか。

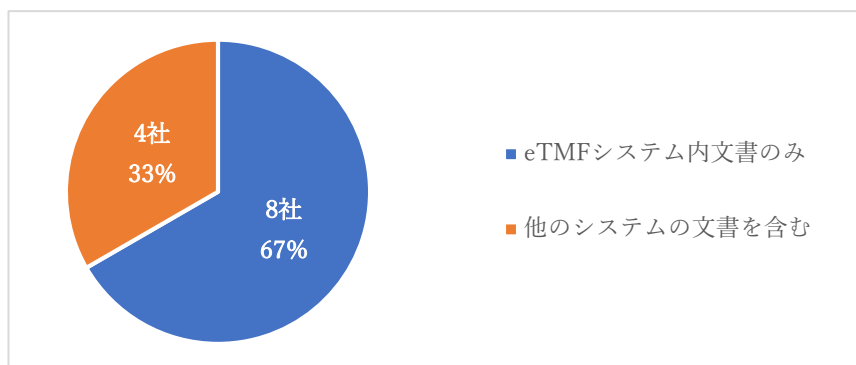


システムの機能を利用している場合を含むが、正確にはシステム機能の利用有無は調査していない。

CRO においては、CRO の SOP に従った点検を実施している場合がある。

\* 発生予定文書のリストとの比較、保管登録済み文書のリストや Investigator Site File (ISF) のリスト、医療機関への入手・提供資料リストとの照合と併用している場合を含む。(1社)

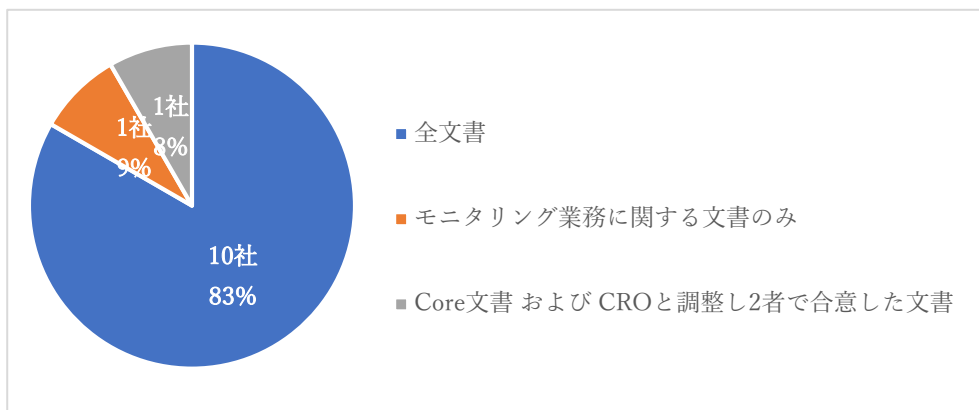
問 1-3. **Completeness** 確認は eTMF システムに格納される文書を対象としますか。  
(他のシステムの文書を含む場合は、その詳細)



他のシステムを含む場合の詳細：

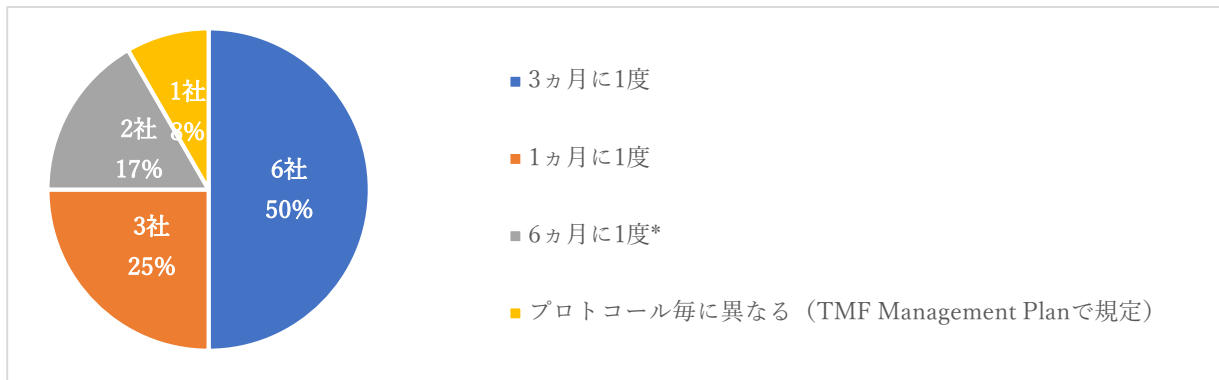
- ・ 統計解析システム
- ・ 安全性情報管理システム
- ・ Electronic Document Management System (EDMS)
- ・ 紙保管の文書

問 1-4. Completeness の確認は、全ての文書を対象にしていますか。



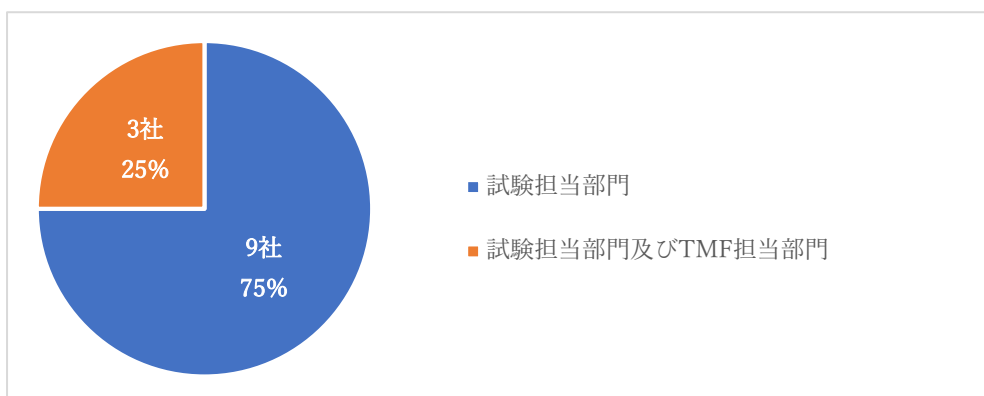
1-3 の回答より、「全文書」には「eTMF システム内文書」 のみの場合を含む。

問 1-5. Complete 確認の頻度、実施時期



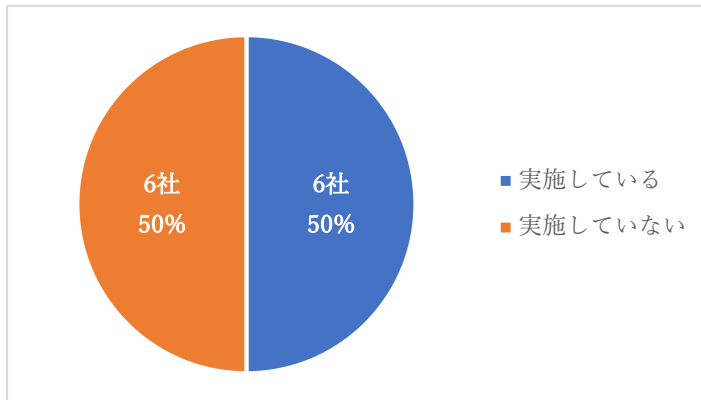
\*6 ヶ月に 1 度に加え、治験の Milestone のタイミングにおいても実施する事例を含む。(1 社)

問 1-6. Complete 確認は、どなたが実施していますか。



問 2. Completeness の Metrics 評価

問 2-1. Completeness について Metrics 評価を実施していますか。



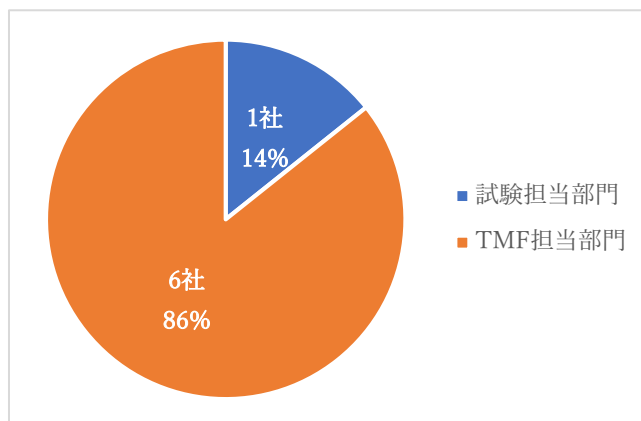
問 2-2. 2-1 で「実施している」場合、具体的な評価の基準値\*

|  |     |
|--|-----|
| 1. eTMF システムで Finalize された文書数 / 発生予定文書数を確認する場合 |     |
| 98%以上  | 1 社 |
| 一定のパーセント以上**                                   | 1 社 |
| 2. 「発生予定の文書リスト」を基に確認する場合                       |     |
| あるべき文書が保管されているかいないか*                           | 1 社 |
| 文書保管期限内の保管の有無、ならびに保管期限までの残日数区分に応じた Status**    | 1 社 |
| 95%以上  | 1 社 |
| 90%を目安   | 1 社 |

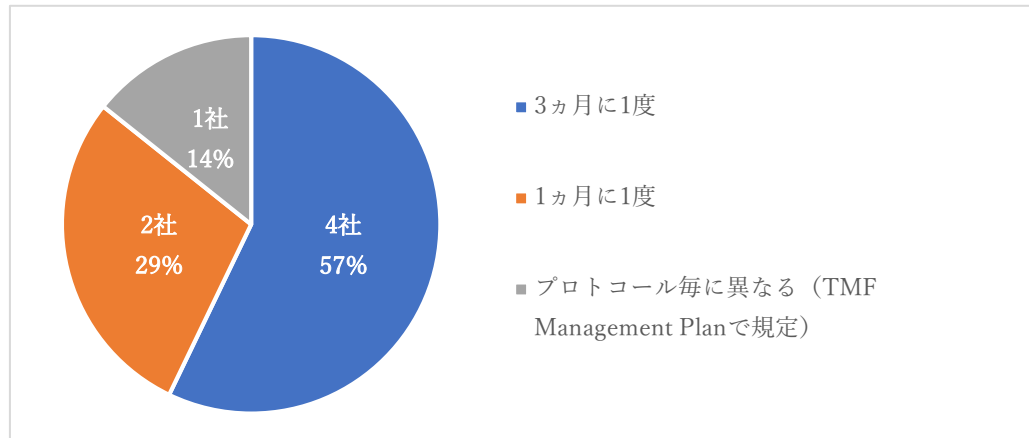
\*期限内に登録されなかった割合（逸脱率）を基準としている場合も含む。比較のため、表現を合わせて表示した。

\*\*具体的な数値基準の記載なし

問 2-3. Completeness Metrics 評価は、どなたが実施していますか。



#### 問 2-4. 評価のタイミング、頻度



#### 問 3. Completeness の Metrics 評価の活用

問 3-1. Metrics の結果をどのように活用していますか、また、それによってどのような効果がありましたか。

- ・ 定期的な確認を通じ、保管が必要/不要な文書を意識して、文書保管や情報の Feedback を行うようになった。
- ・ 定期的に Study team で Metrics を確認し対応策を考え実施することで、各 Document Owner\*が適切に文書入手・保管をおこなっている。
- ・ 結果をレポートとして毎回シェアしている。問題事例が非常に少ないことと、問題はゼロにはならないので効果と呼べるものほどの効果はない。少ないながらも常時一定数存在。
- ・ 特に逸脱が多かった試験や担当者に対して措置等を講じている。結果については社内で報告。現時点で大きな問題は発生していない。
- ・ 文書の保管忘れの軽減につながっている。
- ・ レポートを共有することにより、期限内での保管を促進するとともに、保管漏れを防ぐ。
- ・ スポンサーの TMF Manager は 3 か月毎に%を確認して、一定値以下の場合は問い合わせ。

\*Document Owner: その文書の内容や作成・入手に責任を持つ人。



### 3-5. アンケート結果からみた TMF Metrics の現状と課題

アンケートの結果から、各社において **Timeliness**、**Quality**、**Completeness** が治験文書の品質管理に活用されていることが読み取れた。また、何を指標にして、誰が、どのような頻度で、どのような基準に従い評価を行っているか、結果はどのように活用されているか、各社の **Metrics** 活用の概要を知ることができた。

以下に、今回のアンケートから得られた 3 つの **Metrics** の特徴について記載する。

#### 1) Timeliness

回答のあった 14 社のうち 11 社が「文書の eTMF システムへの登録期限」を定めていた。そのうち **Metrics** 評価を実施している 7 社すべてが「期限内に登録された（されなかった）文書の割合」を指標としていた。**Metrics** 評価の結果は、定期的に治験実施部門等へ報告され、一定の基準を満たさない場合は改善を求める手順となっていた。

文書がシステムに登録されて初めて **Metrics** 評価の対象となることから、TMF の品質管理の土台を築くうえでこの「期限内に登録された（されなかった）文書の割合」という指標が多く企業で採用されていると考える。

#### 2) Quality

回答のあった 10 社のうち 9 社で eTMF QC が実施されているものの、**Metrics** 評価を実施しているのは 4 社のみで、**Timeliness**、**Completeness** と比較して少なかった。

**Quality** の評価を実施しない理由は聴取には至っていないが、個々の文書の品質は eTMF QC により確保されると考えると、「eTMF QC のフィードバック率」を指標とする **Metrics** については、必要性が低いと判断していると推察される。特に、文書の PDF 化、**Metadata** の入力を一括して外部委託先に依頼している企業では、この **Metrics** は重視されない可能性がある。

しかし、**Metrics** 評価を行う 4 社のうち 3 社では、**Quality** の評価結果は CRO に提示しており、CRO の **Oversight** の一環として利用されていた。このように、**Quality** の **Metrics** 評価は治験文書の品質向上に直接寄与する可能性は低いものの、**Oversight** の観点で有用な手段であると考ええる。

#### 3) Completeness

回答のあった 12 社全てが **Completeness** 確認を実施していたが、その方法は、大きく 3 つに分類された。

- ① 登録済み文書のリストを基に確認する方法（詳細手順なし）
- ② 事前に作成されたあるべき文書のリストを基に、登録文書の有無を確認する方法

③ 文書分類ごとに事前にあるべき文書の数を設定し、登録された文書数の割合を算出する方法

このうち、Metrics 評価を実施しているのは7社であったが、①～③のいずれかに偏りはなかった。また、②、③では eTMF システムに組み込まれた機能を活用しているケースもあった。

このように、いずれも「あるべき文書」を事前に定義し、それらの文書がそろっていることを確認する、という考え方自体は共通しているものの、具体的に何をどのように確認して評価するかは各社さまざまであり、現時点で標準的とされるような評価指標はないことが示された。

アンケート全般を通じ、Metrics の導入効果として「タイムリーな文書登録が習慣化した」「定期的な Metrics 評価は問題点の早期発見・早期解決に役立っている」「文書の保管忘れの軽減につながっている」「CRO のパフォーマンス評価に役立っている」等のコメントが得られ、有用性が実感されていることがわかった。一方で、各社で一定の指標が導入されていた Timeliness 評価に対し、Quality、Completeness では各社の導入状況、評価の手順は一律ではなく、その活用の拡充のためには更なる議論の余地があると考えられた。例えば、Completeness において、多くの企業があるべき文書として「全ての文書」を対象としていたが、ここに Risk Based Approach の考え方を取り込むことはできないか、また、試験の途中に予定外に入手された 1 件の重要な文書が欠落していた場合、それをキャッチできる体制になっているのか、等が考えられる。更に突き詰めた視点としては、試験の事情・進捗を把握している試験担当者自身しかあるべき文書を掌握しておらず、属人化されていた場合、Completeness の確認や中央管理を難しくする原因となり、現時点において誰もが満足するような指標が得られていないと考えられる。

一方で、Completeness は Inspection Readiness 確保のための指標となるため、適合性調査の準備の基本であり、適合性調査準備の簡素化や工数削減への貢献も望まれる。Global の大規模試験の品質管理を実施する場合は、文書数も多く手作業での集計や確認は現実的ではないことから、あるべき文書の定義や文書の登録状況がそのまま反映され、瞬時に Metrics 評価が可能となる IT システムの活用が必須である。

これまで各社の Metrics の実情を示す情報はほとんど得られていなかったことから、今回のアンケートは非常に基本的な内容にとどめることとした。Metrics の有効活用のためには、各社の取り組み・課題の共有等、より広範囲で詳細な情報収集を行い、今後も継続的に議論が必要であると感じている。

#### 4. あとがき

ますます複雑さを増す治験の実施において、治験文書の健全性（TMF Health ともいわれる）は治験の信頼性を映す鏡のようなものである。従って、膨大な数の治験文書の健全性を可視化することのできる TMF Metrics を活用することは、日常的な TMF の進捗管理のみならず、治験の信頼性確保につながると考える。

eTMF システムを単なる電子文書の保管システムとしてではなく、プロセス管理のツールとして活用し、更に TMF Metrics の活用により eTMF システムの価値を大きく向上させ、更なる治験文書の電子化を促進し、eTMF システムの普及につながることを期待する。

本資料が、電子化や eTMF システムの普及と有効活用に取り組む方々の一助となれば幸いである。

資料作成者

電子化情報部会

|      |        |            |
|------|--------|------------|
| 部会長  | 井上 学   | MSD 株式会社   |
| 副部会長 | 佐久間 直樹 | 帝人ファーマ株式会社 |
|      | 吉本 克彦  | 日本新薬株式会社   |
|      | 渡辺 博司  | 第一三共株式会社   |

電子化情報部会 タスクフォース 3

|        |               |                 |
|--------|---------------|-----------------|
| 運営幹事   | 染谷 美紀         | ファイザーR&D 合同会社   |
| 拡大幹事   | 土橋 麻紀         | キッセイ薬品工業株式会社    |
| 検討グループ | 矢嶋 沙世子 (リーダー) | 中外製薬株式会社        |
|        | 齋藤 真実子        | エーザイ株式会社        |
|        | 戸田 佳珠子        | ノバルティス ファーマ株式会社 |
|        | 原 佳子          | 第一三共株式会社        |