

治験関連文書の紙原本の電子化に求められること (Certified Copy の運用を中心に)

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
Certified Copy検討サブチーム

2022年3月

はじめに

- ・医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、COVID-19下における信頼性調査の取り組みとして「リモート調査」を開始し、クラウド等システムを介した「リモート調査」の運用は定着しつつある。
- ・「治験に係る文書又は記録について」（令和元年7月5日事務連絡）では、治験に係る文書に対し、以下が要求された。

【事務連絡抜粋】

治験に係る文書等は、規制当局による調査又は治験依頼者若しくは自ら治験を実施する者の監査担当者による監査等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く必要がある。

このため、治験関係者は、**原資料を含む各文書又は各記録の所在に関する記録を保持するものとする。治験の実施中及び実施後の保管システム（使用する媒体を問わない。）は、文書の識別、更新履歴、探索及び取出しに関する機能を有すべきである。**



「識別」「探索」「取り出し」に関する機能を有する仕組みとして、eTMFを含む治験記録の電磁的管理の推進はこれまで以上にニーズが高まると推察される。



JPMA 活動の背景と目的

「治験関連文書の電磁的管理」と一括りに言っても治験関連文書には紙媒体と電子媒体が存在し、また文書の種類も多岐に渡ることからその管理パターンは様々である。

中でも紙媒体の治験関連文書を電磁的に管理する場合は、元々電子媒体であったものを電磁的に管理する場合と比較して、スキャンの実施手順など運用面で決定すべき項目が多くその運用開始までのハードルは高いという印象を持たれることも少なくないと思われる。

前述の通り、治験関連文書の電磁的管理の必要性が高まっている中で、**本チームでは、「紙媒体から電磁的記録を作成し、それをCertified Copyとして管理すること」に焦点をあて、GCP領域に必要とされる項目や留意点を示す**ことでこれから治験関連文書の電磁的運用管理を開始する会社の一助となることを目指し活動を開始した。



JPMA

本資料の内容

- Part1 : Certified Copyの作成のプロセスと考慮すべき項目
- Part2 : Certified Copyの運用に関する
タスクフォース内アンケート結果のご紹介



JPMA 本資料に関する留意事項

- 本資料の内容は電子化情報部会タスクフォース 3 Certified Copy検討チームで独自にまとめたものです。
- 本資料で示されるアンケート結果は、TF3参加メンバーの協力により得られた限られた意見をまとめたものであり全てのケースに当てはまるものではありません。
- 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。

紙媒体の治験関連文書の電磁化に求められること

- ① 作成した電磁的な治験関連文書の品質を確保するための業務手順や運用方法を策定し確実に実行することが求められる。
例：Certified Copy作成手順の規定やSOPの作成
- ② 作成した電磁的な治験関連文書の「真正性」「見読性」「保存性」が必要な期間維持されるとともに、識別、更新履歴、探索及び取出しに関する機能を有する仕組みが求められる。
例：eTMFなどの文書管理システムの活用

上記②を充足した電磁的な治験関連文書の管理には、システムを利用しているケースが一般的であると想定されるため、以降の内容は、eTMFシステムの利用を前提としています。

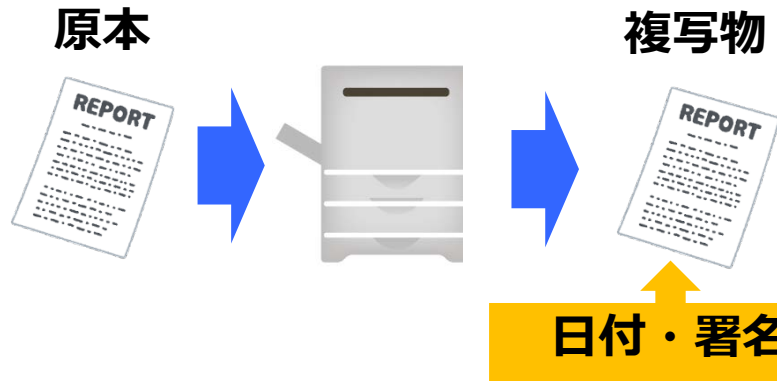
Certified Copy（保証付き複写）とは？

＜GCPガイドンスでの定義＞

「保証付き複写」とは、**使用媒体によらず、元の記録からの複写物で、元の記録の背景、内容及び構成を説明するデータを含め、同一の情報を有することが保証された（すなわち、日付入り署名が記入された又はバリデートされた過程により作成された）ものをいう。**

複写物を元の文書（原資料、症例報告書等）の代わりとして置き換える場合には、当該複写物は保証付き複写の要件を満たすこと。

＜紙媒体→紙媒体＞



＜紙媒体→電子媒体＞



使用媒体によらず、複写物が原本と同一の情報を有し、かつ複写物に日付・署名が付与される手順の構築が必要

Certified Copy保証に対する考え方

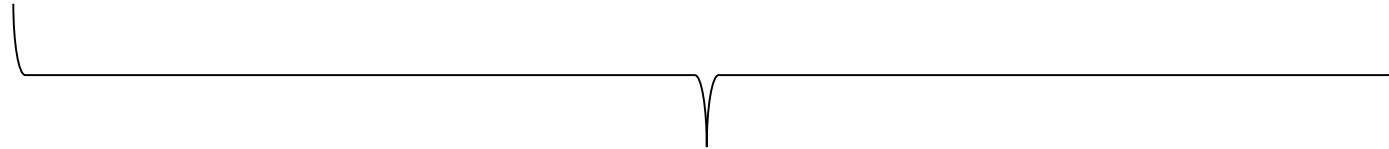
✓ 検証されたプロセスに従って作成され、運用が適切に実行されたことを保証する



「作成のプロセス」の作りこみと手順書化



「作成のプロセス」の記録の残し方の決定



「Part1 : Certified Copyの作成のプロセスと考慮すべき項目」
にまとめた

Part1 : Certified Copyの作成のプロセスと 考慮すべき項目

Certified Copyの作成のプロセス例

※eTMF等のシステムに直接ファイルを格納し、システム内で品質管理を行う運用を想定したケース



手順

- ① スキャニング
- ② システムへ格納
- ③ インデキシング (メタデータの付与)
- ④ イメージQC+インデキシングQC
- ⑤ 文書の最終化

※「インデキシング」についてはスライド15枚目を参照

Certified Copy作成手順書に記載すべき項目

項目	内容
1) 目的	当該手順書を作成する目的
2) 適応範囲	対象とする文書範囲、除外文書の設定等
3) 用語の定義	当該手順書で使用する用語の説明
4) 役割者と責任	例： 文書作成者/入手者 スキャン実施者 文書のアップロード担当者 イメージQC担当者 インデキシングQC担当者 文書固定者
5) 手順	①スキャニング → ②イメージQC → ③インデキシング → ④インデキシングQC → ⑤文書の最終化
6) その他	Certified Copy作成後の紙記録の取扱い（保管、廃棄等）、教育、外部委託

役割者と責務

- 文書作成者/入手者
⇒スキャン対象の紙文書を作成または入手した者
- スキャン担当者
⇒紙文書をスキャンしてPDF等の電磁的記録を作成する者
- イメージQC担当者
⇒スキャンした文書の内容を点検し、見読性に問題がないかを点検する者
- 文書のアップロード担当者
⇒システムに文書をアップロードする者
- インデキシングQC担当者
⇒文書固定前にシステムに登録された電磁的記録の内容（ファイル名付与、格納先、メタデータ）に問題がないかを点検する者
- 文書固定者
⇒電磁的記録を最終化する者

■ 手順：スキャンにおける推奨事項

- ✓ スキャン解像度は「300 dpi」を推奨
- ✓ 紙資料と電磁的記録のページ数に差異が生じないようにスキャンする
- ✓ イメージQCにより品質を担保すること
(⇒スキャナの保守点検を規定することは必須ではない)

■ 手順：イメージQCにおける主な留意点

- ✓ 複写の画像品質は、オリジナルの品質を真に再現したものでなければならない
- ✓ 画像を強調することは推奨しない。オリジナルから品質の高い読み取り可能なデジタル化された複写を作成することができない場合は、紙文書の保存を検討する必要がある。
- ✓ スキャンとインデキシングを実施した人とは別の人がイメージQCを実施することが推奨されるが、必須ではない。

■ 手順：イメージQCにおける確認事項の例

- ✓ すべてのページがあり、順序が正しいか。
- ✓ すべての内容が容易に読めるか（歪み、潰れ、擦れ、欠けはないか）
- ✓ オリジナルのすべての特徴と内容がデジタル化された画像で確認できるか。
- ✓ オリジナルから変更された箇所はないか（FAXのヘッダー情報削除等）
- ✓ 白紙ページの削除ができていないか（スキャニングミスとみなされる可能性がある）

参考：FRAMEWORK FOR THE DESTRUCTION OF PAPER Version v2.0 18 January 2019 Created through the support of the DIA Document and Records Management (DRM) Community

■ 手順：インデキシング※1 /インデキシングQCにおける主な留意点

- ✓ インデキシングを行う際は、組織が予め定めた手順に従い、適切に実行されたことが検証できるプロセスを含めておくことが大事である（インデキシングQCの実施）。
- ✓ インデキシングQCは、組織が定めた手順や使用する機器に応じて、スキャンの前又は後に完了する場合があります。いずれにおいてもeTMFシステムにアップロードしたドキュメントが最終化される前に全ての属性情報が正確であることの確認を完了する必要がある。
- ✓ スキャンとインデキシングQCは別の人が実行する方が推奨されるが必須ではない。

※1 スキャンで作成した電磁記録のメタデータ（属性情報：作成者、ファイル名、形式等）に文書の検索性を上げるためのタグやキーワードを付与し、文書の保管先との関連付けを行う作業

■ 手順：文書の最終化における留意点

- ✓ 文書の最終化の前までに元の紙文書とスキャンングにより作成した電磁的記録との同一性を保証するためのプロセスが実施されている
- ✓ 文書の最終化の前までに、システム内での保管管理および検索・閲覧のために必要となるインデキシング（メタデータの付与等）が実施されている
- ✓ 適切に文書がシステムに保存され最終化されたことを示すことが出来る手順を構築している

その他考慮が必要な項目

- ✓ **作成したCertified Copyが変更がないように管理されているか？**
⇒システムやツールで操作ログを残し、それらを確認できるよう手順化されている
- ✓ **法令等で定められた期間に再現し、見読できるプロセスであるか？**
⇒保管期間等の保管に関する条件の設定等がされている
- ✓ **原本の特定について手順書内で規定しているか？**
⇒電磁的記録は容易に複製が可能な為、作成したCertified Copyを原本とする場合の手順を規定している

■ Part2 : Certified Copyの運用に関する
タスクフォース内アンケート結果のご紹介

タスクフォース内アンケートについて

Certified Copyの管理状況と運用課題を把握するため、製薬協EI部会TF3参加企業にアンケート調査を実施（16社）

【主な質問内容】

- ✓ Certified Copy 作成のプロセスで参照しているガイダンス
- ✓ Certified Copyの作成手順に「スキャナの保守点検」を規定しているか？
- ✓ スキャニング実施記録の管理
- ✓ スキャン実施者別の運用上のメリットとデメリット
- ✓ Certified Copyであることをどのように保証しているか？

Certified Copy 作成のプロセスで参照しているガイダンス

TF3
アンケート結果

【国内】

- ✓ ER/ES指針
- ✓ 「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」の一部改正について
- ✓ e文書法
- ✓ 民事訴訟法
- ✓ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンス
- ✓ 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について

【海外】

- ✓ EMA 「Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)」
- ✓ 21 CFR Part11
- ✓ MHRA GCP guide
- ✓ DIA Framework for the Destruction of Paper
- ✓ “ISO-19005-1 - Document management - Electronic document file format for long-term preservation - Part 1: Use of PDF 1.4 (PDF/A-1).”
- ✓ EU Annex 11 – Computerized Systems 17 Sep. 2011
- ✓ FDA Industry Guidance – Portable Document Format-specifications. 4 Jun. 2008.

Certified Copyの作成手順に「スキャナの保守点検」を規定しているか？

⇒「規定していない」という会社が多数を占めた。

【主な回答理由】

- ✓ 保守点検を実施すること = Certified Copyの質に直接影響を与えるものではない
- ✓ Certified Copyの質は原本とスキャナから出力されたPDFが相違ないことを確認することにより担保されるものである
- ✓ 保守記録はあるが、GCPとして定めていない
- ✓ スキャンの結果が、別途規定するCertified Copyとしての基準を満たせばよい
- ✓ Certified Copyの手順としてではなく、会社全体の保守点検としてメンテナンスを実施
- ✓ 正しくスキャンされたことを確認できればそこまで規定する必要はない

「アウトプットの品質で担保する」との考えに基づき、対象外としている

スキャンニング実施記録の管理について

＜実施記録の作成＞

- ✓ 外部委託先の作業記録を保管
- ✓ 紙文書とスキャン文書の同一性を確認した記録を作成（True copy record）
- ✓ 社内で作成するファイルについては作業記録を作成
- ✓ 管理台帳でスキャン実施者、実施日などを記録

＜システムログを実施記録として利用＞

- ✓ システムで保管
- ✓ スキャンニングとeTMFシステムへの文書登録のいずれも文書入手/作成者の責任で実施。eTMFシステムへの登録日・登録者 = スキャン実施日・実施者としてシステムログをスキャンニング実施記録とみなしている

＜その他＞

- ✓ なし or 特に残していない

「なし」or「特に残していない」は、バリデートされたシステムの監査証跡により記録される（＝システムに保管する運用）と推察

スキャン実施者別の運用上のメリットとデメリット

TF3
アンケート結果

実施者	メリット	デメリット
外部委託	<ul style="list-style-type: none"> 品質の確保（手順通りの厳密なQC） eTMFアップロードまでの時間削減 CROによる管理が明確なため、紙文書の移管作業，紛失防止につながる。 	<ul style="list-style-type: none"> 費用や手順確立に負担 Oversightが必要となるため、その手順整備等の業務が発生する
専任オペレータ	<ul style="list-style-type: none"> Document Ownerの負担軽減 品質基準が統一され、スキャンが正確 紙文書の管理が明確なため文書の所在が明確，紛失防止につながる。 	<ul style="list-style-type: none"> 移管のためのログを残す必要がある
文書入手者/作成者	<ul style="list-style-type: none"> 手順上シンプル 自身で管理するため漏れなくスキャンされる eTMFのアップロードが迅速 	<ul style="list-style-type: none"> スキャンングの品質が統一されない 文書量が多いと負荷が大きい 格納するlocationの周知徹底が必要

外部委託や専任オペレータの設置により業務効率化、品質確保が期待される一方でOversightや記録管理等の手順確立やコスト面の考慮が必要。
⇒実施規模や社内体制等、各社のポリシーに従い、上記メリット/デメリットを考慮してスキャン実施者を決定する必要がある

Certified Copyであることをどのように保証しているか？

TF3
アンケート結果

<手順による保証>

- ✓ Certified Copyの手順を規定し、それに従って適切に保管されることで保証
- ✓ eTMFシステムにCertified Copy作成のワークフローを組み込むことで保証
(システムログが残るため改変の履歴も残る)
- ✓ マニュアルに従って保管し、文書とスキャン文書の同一性を確認した記録を作成し保管することで保証
- ✓ 元の記録の複写物が、元の記録の背景、内容及び構成を説明するデータを含め、同一の情報を有することを適切な担当者が目視により確認し、バリデートされた手順で作成・保管されていることによって保証

<その他>

- ✓ 紙原本を廃棄していないこともあり、厳密にはCertified Copyであることを宣言していない

Certified Copy は、「検証されたプロセスに従って作成され、運用が適切に実行されたことで保証する」という回答であった

まとめ

- ✓ 紙文書から電磁的記録のCertified Copyを作成するために必要なプロセスとして下記工程を挙げ、各工程における留意事項を示した。

- スキャニング

- システムへ格納

- インデキシング（メタデータの付与）

- イメージQC

- インデキシングQC

- 文書の最終化

- ✓ TF3 内アンケートを実施し、Certified Copyの運用に関する各社の運用状況を調査した。
作業手順や適用範囲は各社各様であるものの、Certified Copyの品質を保証するためには、上記各工程を網羅したCertified Copyの作成手順を策定し、その手順通りに実行することが必要であることが確認することができた。

- 医薬品評価委員会 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)

- 医薬品評価委員会 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)
メンバー	高野 久*	(杏林製薬株式会社)
	小林 冬樹	(Meiji Seikaファルマ株式会社)
	山上 崇行	(鳥居薬品株式会社)
	生形 絵里	(旭化成ファーマ株式会社)

*Certified Copy検討 チームリーダー