

はじめに

Trial Master File(以下, TMF)は, 医薬品の開発において臨床試験が要求される規制要件を遵守して実施されたことを証明する文書群であり, 非常に重要である。しかし, ICH-GCPガイドライン¹⁾, J-GCP²⁾では, TMFの定義及びどこまでの範囲の文書が該当するのかが明文化されていない。本章では, TMFとはどこまでの範囲の文書を指すのか, 近年導入が加速しているeTMF使用時の紙原本書類の取り扱い, ICH-GCPガイドライン¹⁾とJ-GCP²⁾の資料保管期限の違いについて整理するとともに, データインテグリティの観点からも重要性が再認識されているALCOAの原則についても条文を紹介し解説する。

1. Trial Master File (TMF) とは

TMFとは, 臨床試験がGood Clinical Practice(以下, GCPという)を含む規制要件等を遵守して実施されたことを証明する文書群の総称である。TMFは, ICH-GCPガイドライン¹⁾で規定しているEssential Document(治験に関わる文書等)及び臨床試験の実施やデータの品質に対する評価を補助する文書(以下, 治験関連文書という)から構成され, 臨床試験依頼者(Sponsor)が管理しているTMFと治験/研究責任者(Investigator)が管理しているInvestigator Site File(以下, ISFという)から構成される。これらの文書は, 臨床試験実施の妥当性及び収集されたデータの完全性を確認する過程の一部としてスポンサーの独立した監査部門, あるいは規制当局による査察の対象となる。TMFの概念図を図1に示す。

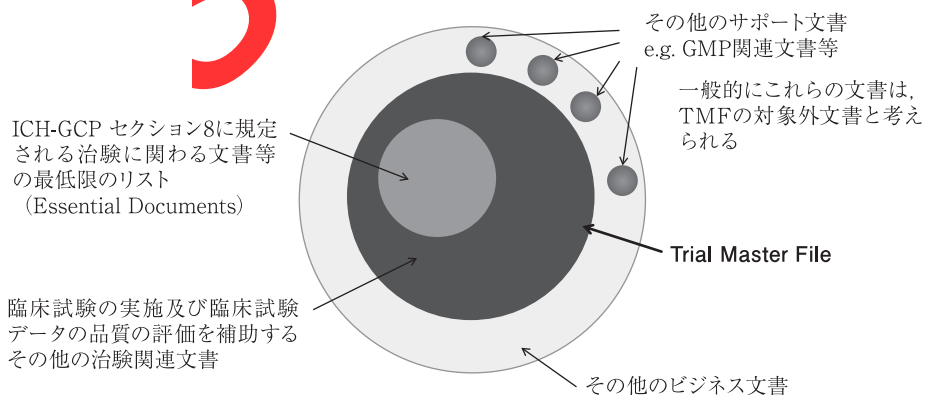


図1 TMFの概念図

外資系製薬会社 医薬品開発部門品質管理系マネージャー 松下 敏

はじめに

日本において、いつ頃から Trial Master File (TMF) を議論しはじめたのかは定かでないが、少なくとも ICH-E6 (現 ICH-E6 (R2))¹⁾ (以下、ICH-GCP と記す) が交付された時点では、Essential Documents (必須文書) が Guideline に明記されており、当時の ICH 加盟地域である日本、米国及び欧州では、治験を含む Clinical Trial を実施する際には、文書の保存と管理が重要であることは認識されていたと考えられる。

1. “必須文書” と “Essential Documents”

ICH-GCP が Step2 に到達した 1995 年以降、臨床試験のデータの担保と臨床試験を実施する経緯において、各プロセスにおいて必要と考えられる文書を作成すること、ならびに作成された文書を適切な期間にわたり保存することを中心に、文書管理が注目されてきたと考えられる。ICH-GCP では「8. ESSENTIAL DOCUMENTS FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL」として整理され、その内容が日本においては「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について」(平成 16 年 10 月 18 日、事務連絡、厚生労働省医薬食品局審査管理課)²⁾ として発出され、臨床試験の実施に際して必要と考えられる文書の一覧に“必須文書”の名前が使用されたことから、臨床試験の中でも“治験”に特化して、治験を実施する際に作成し保存しなければならない文書がリスト化されたとの理解に繋がったと考えられる。また、“必須文書”に対する反応として、文書を作成することや揃えること、ならびに文書の抜け漏れや中身の誤字脱字等、少しいずれとも思える管理が文書管理に重要であるとの理解に繋がったとも推察される。しかし、これらのガイドラインや通知には、必要となる文書の例や保存期間が示されたのみであり、管理方法等については示されておらず、併せて例示された文書の作成意図やリストに挙げられていない、試験の再現において必要となる情報や記録がどこに分類されるか等は示されていない。これは、ガイドラインの性質から問題視されるものではないが、管理方針等が述べられていないことから、戸惑いの声が挙がったであろうことは容易に想像される。また、規制当局による査察が実施されることを想定して文書を管理するとのアプローチが一般的ではなく、“第三者に開示する”“第三者に文書を提示しながら説明する”等を意識しておらず、臨床試験の再現性について着目されていなかったことも要因であろう。

これ以外の要素として、「民間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」(e-文書法)³⁾が平成16年に施行され、厚生労働省が「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)⁴⁾が発出されるまでは、“紙”による書類の管理が一般的であり、“ワードプロセッサ”“パソコンの文書作成ソフト”等を利用した電磁的文書作成ツールは使用していたものの、使用されていた電子ファイルはあくまでも予備的な補助資料であり、“紙が正本である”との概念が一般的であった。

その後、IT技術の発展と利活用により、文書単体での管理から脱却し、文書の作成/承認プロセスの効率化や、電子ファイルを利用した記録の保存が主流になり、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が実施する適合性調査においても、リモートでの電子ファイルを利用した調査が滞りなく実施されている。このことから、“紙”“電子”といった媒体に拘らない、フレキシブルな対応により信頼性が確保される体制が現在では構築されていると考えられ、文書管理についてはコンピュータ化システムを想定した新たな信頼性の保証が重要になると思われる。

他方、臨床試験の手法としては、多地域において共同で1つの試験を実施する体制を日本も導入し、国際共同試験が定着したといっても過言ではないであろう。総合科学技術会議が平成18年12月25日に「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(案)」⁵⁾を報告し、厚生労働省が「国際共同試験に関する基本的考え方について」(薬食審査発第0928010号、平成19年9月28日、厚生労働省医薬食品局審査管理課長)⁶⁾を発出したことにより、国際共同試験がより積極的に日本でも実施されることとなった。その後の経緯等については、本項の主旨から割愛させて頂くが、2019年12月にPMDAが開催した「令和元年度 医薬品・医療機器等GCP/GPSP研修会」のプログラムとして「医薬品等の審査及び試験に関する最近の動向について(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)」⁷⁾において国際共同試験の実施状況が紹介され、その中で“薬物の国際共同試験の届出件数の推移”として平成19年度からの実施件数や実施割合が掲載されているが、平成30年度には、試験届出件数に占める国際共同試験届出件数の割合が50.9%に達していることが報告されている。併せて、国際的な医薬品開発の潮流に目を向けてみると、日本、米国、欧州の三極により1990年に発足したICHは、医薬品規制の整合を目的とした会議として2015年に法人化されるとともに再編され、会議の名称もInternational Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use(医薬品規制調和国際会議)に変更されている⁸⁾。これにより三極での共同利用から、三極以外の地域でもICHで策定されたガイドラインは広く利用され、日米欧のみならず世界的な基準とされたことは周知の事実であろう。それにより、1つの国際共同試験においては、基本的な対応方針は地域に関わらず各種の情報を共有化する方向は加速したと考えられる。ただし、国際的なハーモナイズといいつつも、各地域では国際共同試験に参加する際に、国内法として

はじめに

治験関連文書の管理においてeTMFシステムの使用は近年急速に広がっている。eTMFシステムの導入初期においては国際共同治験を実施する外資系製薬企業での使用が主であったが、最近では外資・内資問わず、また国際共同治験・国内治験を問わずeTMFシステムは広く使用されるようになった。

紙媒体での文書管理と比較し、eTMFシステムは検索性・閲覧等の面で多くのメリットがあるが、一方で、紙媒体の管理と比べると管理プロセスの難易度は高い。電子的管理に関わる規制要件遵守が要求されるためである。eTMFシステムの適切な使用のために、まずはこれらの規制要件を理解する必要がある。

またeTMFシステム導入の理由の1つに、紙媒体の保管に関わる場所/人的コストの削減が挙げられるが、多くの企業においてeTMFシステムの電子データとともに紙媒体の文書が重複して保管されているという現状がある。紙媒体の扱いをいかに減らすかはTMF管理の効率化のためのポイントの1つである。

本章ではeTMFシステムのメリットを最大限に享受するために、国内の電子的管理に関する規制要件の理解をベースとし、海外のガイドラインも参照しながら、紙媒体の削減を可能にするプロセスを考えたい。

1. 治験関連文書の電子的管理に関する規制要件

本項では以下の規制要件について概説する。

- ・「電子署名及び認証業務に関する法律」(平成12年法律第102号)(電子署名法)¹⁾
- ・「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)(e-文書法)²⁾
- ・「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年厚生労働省令第44号)(厚生労働省令第44号)³⁾
- ・「医薬品の承認また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)(ER/ES通知・指針)⁴⁾
- ・「FDA, 21 CFR Part11 - Electronic Records; Electronic Signatures」(1997年3月20日)(21 CFR Part11)⁵⁾

はじめに

治験関連文書は、保管書類が紙媒体であっても、電子媒体であっても、求められる要件は同じであり、GCPで規定された期間(契約書や組織内の手順で求められた期間がより長い場合はその期間)、必要時に閲覧できる状態で確実に保管する必要がある。治験関連文書の信頼性保証の基準は、ALCOAが基本となる。本章では、ALCOAを基に、治験関連文書の信頼性保証の方法について述べる。

1. 保管文書の信頼性保証の基準

1.1 ALCOAとは

ALCOAについては、筆者の著書のなかで詳細を述べている¹⁾が、以前はアメリカ食品医薬品局(FDA)や欧州医薬品庁(EMA)のガイダンスに、原データの信頼性の基準として記載されていた。その後、2016年11月にリリースされたICH-GCP(R2)に「4.9.0 The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).」がAddendumとして追加された。これに伴い、日本においても「[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(令和元年7月5日、薬生薬審発0705第3号)(J-GCPガイダンス)より、第41条第1項4に「原データは、帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性及び完全性を満たすこと。原データを変更した場合、その過程をさかのぼることができるとともに、変更前の記載内容を不明瞭にすべきではない。また、必要に応じて、当該変更は説明されるべきである(監査証跡等による)」が追加された。

ICH-GCP(R2)及びJ-GCPガイダンスでは“ALCOA+C”(Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, and Complete)のみが言及されているが、電子媒体の原データについては、EMAのガイダンス「Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials」のなかで“ALCOA+CCEA”として、“ALCOA+C”に加えて“Consistent(首尾一貫した/矛盾がない)”“Enduring(耐久性)”“Available when needed(必要時に利用可能)”の3つの追加要求事項も信頼性の基準として求められている。

はじめに

治験関連文書は、長期間の保管義務があるが、保管方法は問わない。紙媒体で、長期間破損なく保管することは、保管場所の確保や災害(火災、水害等)による破損の防止等、課題がある。そのため、原資料は紙媒体であるが、長期保管が難しいために、紙媒体をスキャンしてPDF化し、電磁保管することがある。また、eTMFや電子カルテ等、文書の電子化及び電磁保管も急速に進んでおり、今まで紙で作成されていた資料を電子的に作成保管するプロセスへの切り替えも進んでいる。

本章では、信頼性確保の観点より、紙媒体を電磁化し保管する際の留意点と紙媒体から電子媒体に資料を切り替える際の留意点について述べる。

1. 紙媒体を電磁化し保管する際の留意点

1.1 スキャンした文書は原資料となりうるか

「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)(e-文書法)及び「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年厚生労働省令第44号)(省令第44号)により、すべてのJ-GCPで規定されている保管文書は紙媒体に代えて電磁的媒体で保管することが認められている。アメリカやヨーロッパ等の海外諸国においても類似した規制があり、原資料は適切な状況、プロセス、訓練を受けた担当者を含めた管理のもとで、紙媒体から電磁的記録に変換可能である。どのように電磁化したか説明できることは信頼性の観点から重要なので、電磁化作業の手順やQC確認を含めた作業記録は、文書化して適切に保管しておく必要がある。

1.2 スキャン資料のQCのポイント

紙資料を電磁化した場合、QCを確実にを行う必要がある。紙資料をスキャンする場合のQCポイントを以下にまとめる。

- ページ数は同じか？：

両面資料の片面のみがスキャンされていたり、ソート機能を使った場合に誤って2枚同時にスキャナーに送られてしまいページが飛んでいる。

はじめに

これまで紙を原本として保管してきた企業にとっては、現状の運用に特に困っていたわけでもなく、eTMFシステムの導入は急ぐものではなかった。しかし、新型コロナウイルス感染拡大の影響により、紙での運用が難しくなったことからeTMFシステム導入の必要性は高まり、困っていないともいえない状況になってきた。

システムが必要といってもすぐに導入できるわけではなく、システムバリデーションや運用の検討、標準作業手順書(Standard Operating Procedures : SOP)を含む各種手順書の作成等、やらなければならないことも多い。すでにeTMFシステムが導入され、SOPも整備されている企業にとっては当たり前となっていることであっても、経験がない企業にとってはわからないことも多い。

本章では、あまり経験のない当社だからこそわからなかったことも含め、eTMF導入し、実装にむけて必要となるSOP作成の留意点について考えていきたい。これから導入する企業だけでなく、導入済みではあるものの、よりeTMFシステムを効率的に運用したいと考えている企業にとっても参考になれば幸いである。

1. SOPの作成

紙を原本としてきた国内のみで実施する治験では、収集すべき文書をSOPで特定することは容易であった。しかし、近年では、国際共同治験なのか、国内のみで実施する治験なのか、自社のみで実施する治験なのか、共同開発先と実施する治験なのか等、試験によって収集するTMFも異なってきている。また、eTMFシステムの利用にあたっては、CROが利用するeTMFシステムを利用するのか、自社のeTMFシステムを利用するのか、もしくは、導入または導出企業が実施する国際共同治験への参画する場合、導入または導出先のeTMFシステムを利用するのか等、eTMFシステムの運用も試験によって異なってきている。

1.1 標準的なSOPの作成

多くの治験を経験している企業では、標準的なSOPを作成することは可能であるが、あまり経験がない企業にとっては、予めすべてのパターンを考慮し、標準的なSOPを作成することは困難である。また、もしすべての試験に共通したものを作成した場合でも、結局、一般的な

はじめに

eTMFを運用していくうえで、重要なポイントの1つが「マッピング」である。マッピングは電子化された資料を効率よくシステムに保管し、見つけやすくするためのものである。マッピングされた資料とマイルストーンを紐づけて、重要な資料や記録が保管状況を確認するためにも用いられることになるので、マッピングの良し悪しはeTMFにとって重要である。また、開発業務受託機関(以降、CROと表記)や共同開発先とのeTMFの授受、国際共同治験での資料の管理等を行ううえでも重要となる。本章では、eTMFの運用を前提とし、特に国際共同治験に日本が参加する場合において、日本固有の文書のマッピング作業や留意点を解説する。

1. マッピング

1.1 マッピングとは

マッピングは最初にも述べたように、eTMFシステムの運用には欠かせない設定作業の1つであり、端的にいえば「システム上の保管フォルダにどの文書・データを保存するのか」の設定を定めたものである。例えば、「治験依頼書(統一書式 書式3)」をシステム上の「04.01.01 IRB or IEC Trial Approval」のフォルダに保存するといった設定(=運用上の取り決め事項)になる。システム上のフォルダや保管情報、アイテム名は後述する「TMF Reference Model」を基に作られていることがほとんどであるため、実際に取り扱う文書・データをTMF Reference Modelに照らし合わせてどこに保存するのが最適かを考える作業となる。海外治験で発生する文書・データだけであれば、TMF Reference Modelにほとんどの文書の記載があるので、それに従うのであればマッピング作業自体はそれほど大変ではないと思われる。しかし、国際共同治験等で日本を含む複数の国で治験を実施するような場合においては、日本固有で発生する書類、各国の治験でのみ発生する文書・データのマッピング作業が必要となる。なお、マッピング情報は海外CROや共同開発先とのTMFの授受の場合にも重要となり、海外規制当局は調査に際して、調査官自らがeTMFシステムにログインしてTMFの調査を行うため、一貫した(わかりやすい)TMFの保管(つまりマッピングに従って適切な保管)が求められる。

1.2 マッピングにおける欧米との違い

そもそも、なぜ国際共同治験において日本国内の資料をTMF Reference Modelにマッピン

がなければならぬのかという点、一番大きな理由は、欧米の規制当局による査察・調査は「調査官自らがeTMFシステムを操作してTMFの確認を行う」からである。規制当局の調査官は適切にインデキシングされた(タグをつけて整理され、フォルダに保管された状態の)TMFを検索・閲覧することになるため、標準化されたモデル(フォルダ構成・構造なり、保管情報)に従った分類が重要となっている。これらの情報が国ごとにばらばらであったり、日本だけまったく別の構成で保管されていたりすると、調査官は目的の文書を探すことができず、「TMFが適切に管理されていない」と指摘されることになる。特に海外共同開発先や海外CROとの協業を行う場合においては大きな問題になる。最終的に当該治験のTMFを統合し、管理・保管しようとしたときに、マッピング情報が異なっていると、統合管理することができなくなってしまい、統合のために多大な手間や多額の費用が必要となってしまふ。欧米ではこの問題を解決するべくTMF Reference Modelが標準的なモデルとして使われている(後述)が、日本では(規制当局による調査上の課題がないこともあり)そのようなモデルが存在していない。TMF Reference Modelは海外規制当局にとっても受け入れ(調査)実績の多いモデルであるため、国際共同治験等の海外申請を目的とした治験では、日本国内の資料をTMF Reference Modelにマッピングして、管理するのが一般的となっている。なお、日本の適合性書面調査等では、規制当局(医薬品医療機器総合機構(PMDA))が直接eTMFシステムにログインすることは稀であり、規制当局(PMDA)が要求する資料を申請者がその場で提示するか、予め申請者が調査用に抜粋・整理した資料を提供するため、マッピングが問題になることはまずないだろう。

また、具体的にマッピング作業を行ううえで、日本の制度的、環境的な面での違いが発生するため悩む部分もある。例えば、欧米では規制当局へ治験申請(Submission)を行うことが多いが、日本では治験届(Notification)であり制度が異なる。また、治験施設との契約においては、欧米では治験責任医師との契約であるが、日本では病院長等との契約で、登場人物が一人増えるため書類の数や流れが少々煩雑になりやすい。また、日本国内では統一書式が使われるケースがほとんどであるが、書式の中には欧米には存在しない書式もあり、マッピング時に悩むこととなる。この部分については後程詳しく解説する。

1.3 TMF Reference Model [TMF Reference Model Steering Committee]

1.3.1 TMF Reference Model とは

マッピングを行ううえで知っておかなくてはならないのが、TMF Reference Modelである。TMF Reference Modelは元々DIA (Drug Information Association, 医薬品等における様々な課題について、規制当局・企業・アカデミア・患者との間での情報交換やディスカッションを行う非営利団体)で「治験で発生する文書・データを業界全体で利用できるように単一の解釈

外資系製薬会社 信頼性保証部門品質保証系マネージャー 大久保 晋吾

はじめに

モニターの皆様がTMFをうまく使いこなすために必要な知識として、欧州医薬品庁(EMA)によるTMFのガイドライン¹⁾とDrug Information Association(DIA)のTrial Master File Reference Model(a DIA Document & Records Management Community project)から臨床試験におけるe-mailコミュニケーションの管理に関するガイダンス²⁾が発出されている。

本章では、主に1～5項でEMAのガイドライン、6項でDIAのガイダンスを解説し、7項でそれらの考え方をどのように実現すればよいかをお伝えすることで、日頃のモニタリング業務へのご一考となることを目的としている。

将来EMAへの承認申請を予定しているGlobal Studyのモニタリングを実施した場合、当該Global StudyはEMAによるInspectionを受ける可能性がある。Inspectionでは、エビデンスを用いて再現、再構築により信頼性を確認するが、それがどういうことがを少しでも理解できるツールになれば幸いである。

なお、EMAによるTMFのガイドラインはEMAの規制下の治験環境に基づき解説しているため、日本における治験の実態と異なる視点があることは予めご容赦頂きたい。

1. TMFとは

1.1 EMAがTMFに求める要件

治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関が治験の管理を成功させる上で、TMFは重要な役割を果たす。TMFに保存されるEssential Documentsやデータ記録(これ以降、データ記録も含めEssential Documentsとまとめる)は、モニタリング担当者、監査担当者及び査察官(日本のPMDA適合性調査の調査専門員に相当)がプロトコルの遵守、治験の安全性及び得られたデータのQualityを評価することを可能にする。

EMAのTMFガイドラインは、EMAへの承認申請を予定している臨床試験において治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関が遵守すべき法規制とともにICH E6 Good Clinical Practice(ICH-GCP)を遵守すべく、TMFの構造、内容、管理と保管について解説している。また、法定代理人やICH-GCPで求められるあらゆる第三者組織であるベンダーやサービスプロバイダー等、治験依頼者が実施する臨床試験上の責務や機能を担う場合にも適用される。ICH-GCPでは、治験実施中に収集すべきEssential Documentsを明示している。品質マネジ

メントに対するリスクに基づくアプローチにより、TMFの内容に影響を及ぼす。以上より、TMFは、治験依頼者、開発業務受託機関(Contract Research Organization : CRO)及び治験責任医師/治験実施医療機関は、モニタリング担当者、監査担当者及びInspectorが適用される規制要件とICH-GCPに従って治験を実施したか否かをレビュー、検証するためにEssential Documentsを集めたものでなければならない。すべての基本的要件は紙でも電子でも、紙と電子のハイブリッドであっても同じである。

当該ガイドラインは、タイトルにある通り、TMFは紙の場合、電子の場合のいずれにおいても適用される考え方を示しているが、本章ではTMFが電子の場合を中心に解説する。

1.2 TMFとはどういうものであればよいか

EMAが求めている基本要件は次の通りである³⁴⁾。なお、()は筆者の訳である。

・ Article 57

“The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to that clinical trial”

(TMFは常に臨床試験のEssential Documentsを含んでいなければならない。)

・ Article 58

“Any alteration to the content of the clinical trial master file shall be traceable.”

(臨床試験のTMFの内容のあらゆる変更は追跡可能でなければならない。)

また、TMFは文書が特定でき、バージョン履歴を遡うことができ、検索ができること、判読可能で、規制当局の求めに応じて直接アクセスが可能であることが求められる。

さらに、ICH-GCPが求めている要件は次の通りである⁵⁾。

・ “All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification.”

(すべての臨床試験情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能な方法で記録され、取り扱われ保存されなければならない。)

・ “Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented. Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.”

(治験のあらゆる局面の品質を保証する手順を備えたシステムを履行しなければならない。被験者保護と臨床試験の結果の信頼性を確保することに重きを置いたシステムでなければならない。)

()は筆者訳。

はじめに

治験依頼者等の Good Clinical Practice (GCP) 規制の対象となる組織(以下、規制対象組織)が必須文書の電磁化や保管にコンピュータシステムを用いる場合、コンピュータシステムにより自動化された業務プロセス(以下、コンピュータ化システム)をバリデートしておく必要があり、それらのコンピュータシステムの開発や運用を外部委託する場合は、外部委託先となるベンダーが委託された業務を適切に実施していることを確実にする必要がある。

本稿では必須文書の電磁化移行・保管に係るベンダーの選定及び契約、ならびにコンピュータ化システムのバリデーション(以下、コンピュータ化システムバリデーションまたはCSV)について、その実施方法と留意点を解説する。

1. システムベンダーの評価/監査

1.1 ベンダーの種類

必須文書の電磁化移行・保管に係るベンダーの種類として以下が考えられる。

- 電磁化された必須文書を保管するシステム製品(以下、eTMF 文書管理システム)を提供するベンダー
- 紙の必須文書を電磁化移行するサービスを提供するベンダー
- 電磁化された必須文書をeTMF 文書管理システムに転送するサービスを提供するベンダー
- 電磁化された必須文書を保管するサービスを提供するベンダー

いずれの場合であっても、提供されるシステム製品の開発・保守プロセス及び提供されるサービスにおいて、必須文書の信頼性と機密性を確実にするための適切な管理が整備・運用されていることを確実にすべきである。

1.2 ベンダー評価/監査の方法

厚生労働省は、システム開発の初期段階で、適切なベンダーを選定するために実施する「アセスメント」と、選定されたベンダーが適切に委託された業務を行っているかを監査する検証業務の一部として実施する「監査」とを区別している¹⁾が、本稿では、アセスメントと監査は区別せず「評価/監査」とする。

はじめに

本章では、新しいeTMFシステムを導入する際の、旧システムからのデータ移行の方法について解説する。新eTMFシステムとしては、グローバル業界標準のDIA TMF Reference Model(<https://tmfrefmodel.com/>)を用いて治験関連文書を管理するシステム、旧システムとしては、eTMFシステムまたは文書管理システム等、コンピュータシステムバリデーションが実施されたシステムを想定している。旧システム内で電子原本として管理されている文書を、データインテグリティを確保して新eTMFシステムにデータ移行する方法について論じる。

データ移行には様々なアプローチがあり、本章の解説は一例であることに予めご留意いただきたい。

1. データ移行の概略

旧システムから新eTMFシステムへのデータ移行は、次のステップで行う。

- ①データ移行方針の決定
- ②データ移行計画の立案
- ③データ移行の実施
- ④データ移行実施後のデータ確認

次項より、上記の各ステップについて解説する。

2. データ移行方針の決定

旧システムから新eTMFシステムにデータ移行する範囲を定める。新eTMFシステムの文書管理体系及びメタデータを基礎として、旧システムで管理していた試験(プロトコル)、文書やメタデータのうち、どの範囲のデータを新eTMFシステムに移行するかについて、データ移行方針を決定する。

2.1 対象の試験

最初に、データ移行する対象の試験を定める。例えば、終了した試験、実施中の試験(1年以内に終了予定のもの)、実施中の試験(1年以上継続予定のもの)等のカテゴリーに分類し、

(公社)日本医師会 治験促進センター 若井 修治

はじめに

「医療は社会的共通資本である」という言葉を、日本医師会の第19代会長(2012～2020年)横倉義武先生が仰っていたことがある。これは経済学者の故 宇沢弘文氏(元東京大学経済学部教授)の言葉を引用され、医療のあり方について課題をあげられた際の言葉である。私見であるが、医薬品・医療機器・再生医療等の開発(以下、「医薬品等開発業務」という)に携わる方々は、この「医療の社会的共通資本」を増加させる大きな可能性を持っていると考える。日本はICTやAI、再生医療、ゲノム医療等をはじめ多くの技術革新が進んでおり、医学分野においても例外ではない。一方で、2020年より新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が蔓延したことで、個人人の行動変容や世界観が大きく変わったと考えられる。そのような中、医療や教育等の分野で社会が機能するうえで本当に必要なものが明らかになり、そうしたものの重要性やあり方について、従来の考え方にとらわれることなく、新たな可能性や手法について考えることの重要性が多くの方に認識されたのではないだろうか。中でも医薬品等開発業務に携わる方々は、この困難な時期に多くの試行や研究を重ね様々な手法を模索し、特に治験における業務改革への取組みには目を見張るものがある。

臨床(Clinical)においても、より良い治療を目指すものは - Do Something, Do More, Do Better の精神 - であり、医学(Medical)は科学(= Evidenceの積み重ね)であり、最大多数の幸福=社会的資本を追求するものであると考える。この医学系研究に内包される「治験」も Evidenceの積み重ねが重要なプロセスであり、治験実施において重要なことは、法律の順守と透明性の確保をおろそかにしてはいけない。そして、これらを遂行する際の手法に監査やデータインテグリティがあると考える。

昨今、Evidenceを管理する手段として、治験依頼者や一部のCRO等(以下、「治験依頼者等」という)では、急速に紙文書からデータを原資料とする電磁的記録を活用した、eSourceやeTMFの導入が進んでいる。一方、治験を実施する医療機関側では、治験におけるEvidenceの管理にも重点を置き、日本における治験の質の高さを証明するかのように、正確に業務が行われてはいるものの、電磁的記録の導入については、普及しているとは未だいえない状況である。本稿では、日本における、特に治験実施医療機関の観点から電磁的記録の活用に向けた現状と課題、そして今後導入が進んだ際に直面する規制当局等への対応準備等について記載する。

1. 規制当局の考え方と Evidence 管理について

1.1 治験実施医療機関が求める eTMF

海外を含む規制当局(以下、「規制当局等」という)の考え方を述べる前に、本稿における日本国内での治験実施医療機関が求める eTMF について言葉を定義する。治験実施医療機関においても必須文書の保管義務があり、各組織の定める手順に則り様々な媒体で保管されている。その原資料として保管されている文書が紙ではなく、電子的または磁氣的¹⁾であれば、電磁的記録といえることから、eTMF が電磁的記録(electromagnetic records)化された必須文書(トライアルマスターファイル:TMF)を取り扱う IT システムの略語と、この場では仮定する。eTMF の対象となる文書であるが、一般的に TMF といえば、治験依頼者が保管する必須文書であり、各治験依頼者が定める範囲の文書が対象となる。従って、企業治験における治験実施医療機関での、GCP 上で定められた必須文書を保管対象文書とした場合、広義では eTMF と判断できるかもしれないが、昨今の治験実施医療機関側がいう自組織の eTMF とは、必須文書を電磁的記録として保管できる(している)クラウドシステム等(以下、「IT システム」という)が実態にあった捉え方である。

1.2 IT システムに求めるデータインテグリティの考え方

eTMF を語るうえで重要となるのがデータインテグリティ(Data Integrity)である。データインテグリティとは、“データのライフサイクルを通じて、全てのデータが網羅され、一貫性があり、正確であること”(Data integrity is the degree to which data are complete, consistent, accurate, trustworthy, reliable and that these characteristics of the data are maintained throughout the data life cycle.)²⁾である。具体的なイメージとしては、いつ、誰の手により、どのようにして発生したデータが、改ざんや、なりすましも含めて偽装等が行われておらず、正しく保持されており、更新や削除が行われた場合は、発生時と同様に履歴が残り、最終的にはどのようにして廃棄等が行われたかといった、データのライフサイクルにおいて、完全性や正確性が担保されていることをいい、昨今では言葉のイメージから電子データに対しての用語のように思われがちであるが、その要求は紙資料・電子データのいずれに対しても等しく適用されるものである。これを eTMF にあてはめると、正しい権限を持ったユーザーがログインし、登録(保管)したデータや、電子署名等を行ったデータの履歴が保持され、かつ改ざんが防止され、維持管理できている仕組みとなる。