

管理番号: BZLib-106

改訂番号: 2.1

名称: **Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)**

ページ数: 全 48ページ



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

06 December 2018
EMA/INS/GCP/856758/2018
Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG)

Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)

| | |
|---|----------------------------|
| Draft adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG) | 30 January 2017 |
| Start of public consultation | 12 April 2017 |
| End of consultation (deadline for comments) | 11 July 2017 |
| Final revised document after comments received from public consultation adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG) | 06 December 2018 |
| Date of coming into effect | 6 months after publication |

| | |
|-----------------|---|
| Keywords | <i>Trial master file, TMF, eTMF, essential documents, GCP inspection, archiving, scanning, retention, destruction</i> |
|-----------------|---|

株式会社文善

改 2.1 2021年2月17日



株式会社 文善

改 2.1
BZLib-106_EMA_TMF_r2.1.docx

管理番号: BZLib-106

改訂番号: 2.1

名称: **Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)**

ページ数: 全 48ページ

【注記】

本書は、EMA が発行した英語原文を株式会社文善にて和文翻訳したものです。翻訳文はできるだけ英語原文に忠実になるよう努めましたが、あくまでも英語原文を正とするものです。本書は規制の理解を補助する目的で作成したものであり、株式会社文善は翻訳文に誤りがないことについて保証いたしません。

原文の内容をご自身で必ず確認してください。株式会社文善は、本書を利用したこと起因して、何らかの損害が生じたとしても、これについては一切の責任を負いません。

本書に記載の翻訳文については、事前に株式会社文善の書面による許可がある場合を除き、複製、複写その他いかなる方法による複写、及び引用、転載も禁止とさせていただきます。

本書に含まれる内容は、予告なしに変更されることがあります。

本書を含め、株式会社文善のサイト(<https://bunzen.co.jp>)では、電磁的記録／電子署名等に関する規制やガイダンスの翻訳を掲載しています。

本書、株式会社文善のサービス等への質問、コメント等は info1@bunzen.co.jp にお寄せください。

【本書の表記について】

文脈に応じ説明を補足した場合、〔 〕内にそれを記述しています。



目次

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Executive Summary | 1 |
| 2. | Introduction | 2 |
| 3. | Trial master file structure and contents | 5 |
| 3.1. | Sponsor and investigator trial master file | 5 |
| 3.2. | Contract research organisations | 7 |
| 3.3. | Third parties-contracted by investigator/institution..... | 9 |
| 3.4. | Trial master file structure..... | 10 |
| 3.5. | Trial master file contents | 11 |
| 3.5.1. | Essential documents..... | 11 |
| 3.5.2. | Superseded documents..... | 14 |
| 3.5.3. | Correspondence | 16 |
| 3.5.4. | Contemporariness of trial master file..... | 17 |
| 4. | Security and control of trial master file..... | 17 |
| 4.1. | Access to trial master file | 17 |
| 4.1.1. | Storage areas for trial master file | 18 |
| 4.1.2. | Sponsor/CRO electronic trial master file..... | 19 |
| 4.1.3. | Investigator electronic trial master file | 22 |
| 4.2. | Quality of trial master file..... | 26 |
| 5. | Scanning or transfers to other media | 27 |
| 5.1. | Certified copies..... | 28 |
| 5.2. | Other copies..... | 30 |
| 5.3. | Scanning or transfer to other media..... | 30 |
| 5.4. | Validation of the digitisation and transfer process | 32 |
| 5.5. | Destruction of original documents after digitisation and transfer..... | 32 |
| 6. | Archiving and retention of trial master file | 33 |
| 6.1. | Archiving of sponsor trial master file | 36 |
| 6.2. | Archiving of investigator/institution trial master file | 38 |
| 6.3. | Retention times of trial master file | 40 |
| 6.4. | Archiving, retention and change of ownership/responsibility | 43 |
| 7. | References | 45 |



1. Executive Summary

エグゼクティブサマリ

| | |
|--|--|
| <p>Trial master file (TMF) plays a key role in the successful management of a trial by the investigator/institutions and sponsors. The essential documents and data records stored in the TMF enable the operational staff as well as monitors, auditors and inspectors to evaluate compliance with the protocol, the trial's safe conduct and the quality of the data obtained. This guideline is intended to assist the sponsors and investigators/institutions in complying with the requirements of the current legislation (Directive 2001/20/EC and Directive 2005/28/EC), as well as ICH E6 Good Clinical Practice (GCP) Guideline ('ICH GCP guideline'), regarding the structure, content, management and archiving of the clinical trial master file (TMF). The guidance also applies to the legal representatives and contract research organisation (CROs), which according to the ICH GCP guideline includes any third party such as vendors and service providers to the extent of their assumed sponsor trial-related duties and functions. The ICH GCP guideline provides information in relation to essential documents to be collected during the conduct of a clinical trial. The risk-based approach to quality management also has an impact on the content of the TMF. To ensure continued guidance once the Clinical Trials Regulation (EU) No. 536/2014 ('Regulation') comes into application, this guidance already prospectively considers the specific requirements of the Regulation with respect to the TMF.</p> | <p>治験マスターファイル (TMF) は、治験責任医師/治験実施医療機関及び治験依頼者が成功裏に治験を管理するうえで重要な役割を果たす。TMF に保存されている必須文書とデータ記録により、治験実施計画書の順守、治験の安全な実施、取得したデータの品質の状況を、治験の運用に関わるスタッフだけでなく、モニター、監査者、査察官も評価することができる。本ガイドラインは、治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関が、現在の法律 (Directive 2001/20/EC 及び Directive 2005/28/EC) 及び ICH E6 Good Clinical Practice (GCP) ガイドライン (以下「ICH GCP ガイドライン」) に定める、治験マスターファイル (TMF) の構造、内容、管理、及びアーカイブに関する要件を順守することを支援するものである。このガイダンスは、法定代理人及び医薬品開発業務受託機関 (CRO) にも適用される。なお、ICH GCP ガイドラインでは、CRO には、治験依頼者主導治験において果たす責任と機能の範囲で、ベンダーやサービスプロバイダー等のあらゆるサードパーティが含まれるとしている。ICH GCP ガイドラインには、治験実施中に収集すべき必須文書に関する情報が記載されている。TMF の内容は、品質管理のリスクベースアプローチにより変わってくる。Clinical Trials Regulation (EU) No.536/2014 (以下「Regulation」) が施行された後も有効になるよう、このガイダンスでは、Regulation の TMF 要件を先取りして検討している。</p> |
|--|--|

2. Introduction

序文

| | |
|--|--|
| <p>A TMF is the collection of essential documents that is used by sponsors, CROs and investigators/institutions for the management of the trial and by monitors, auditors and inspectors to review and verify whether the sponsor and the investigators/institutions have conducted the trial in line with the applicable regulatory requirements and the principles and standards of GCP. The legislation does not differentiate between paper and electronic TMFs (eTMFs). Therefore, all basic requirements are the same for both formats or when used in combination as a hybrid TMF. Article 57 of the Clinical Trial Regulation states “The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to that clinical trial”. Article 20 of Directive 2005/28/EC and Article 58 of the Regulation also require that after archiving “Any alteration to the content of the trial master file shall be traceable.” The TMF should provide for document identification, version history, search and retrieval¹; also, as stated in both Directive 2005/28/EC (Article 17) and the Regulation (Articles 57 and 58) it shall be archived in a way that ensures that it is readily available and directly accessible upon request, to the competent authorities of the Member States.</p> | <p>TMF は必須文書を集めたものである。治験依頼者、CRO 及び治験責任医師/治験実施医療機関は治験管理のために TMF を利用し、モニター、監査員、査察官は、治験依頼者や治験責任医師/治験実施医療機関が適用される規制要件と GCP の原則・基準に基づいて治験を実施したかどうかをレビュー、及び検証するために TMF を利用する。法律では、紙の TMF と電子 TMF (eTMF) を区別していない。従って、紙・電子いずれの形式であっても、又は紙・電子を組み合わせたハイブリッド TMF であっても、すべての基本的な要件は同じである。Regulation 第 57 条は、「治験マスターファイルには、常時その治験に関連する必須文書が含まれていなければならない」と定められている。Directive 2005/28/EC の第 20 条、及び Regulation 第 58 条では、「治験マスターファイルの内容への変更は追跡可能である」ことを求めている。TMF において、文書の識別、改版履歴、文書検索・取り出しができるようにする必要がある¹。また、Directive 2005/28/EC (第 17 条) と Regulation (第 57 条と第 58 条) に記載されているように、TMF は、加盟国の査察官の求めに応じて、すぐに提示でき、また直接アクセスできるようにアーカイブしておく必要がある。</p> |
|--|--|

¹ CPMP/ICH/135/95 8.1



| | |
|--|--|
| <p>Article 47 of the Regulation states that sponsors and investigator/institution shall take appropriate account of the ICH GCP guideline and shall conduct the trial in accordance with GCP principles, two of which are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification”²; • “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.”³. | <p>Regulation 第 47 条は、治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関が ICH GCP ガイドラインを考慮に入れ、GCP 原則に従って治験を実施することを定めている。</p> <p>そのうちの 2 つを挙げると：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「すべての治験情報は、正確な報告、解釈、検証が可能な方法で記録、処理、保存する必要がある」²。 • 「システム及び手順により、治験のあらゆる側面の品質を保証する必要がある。システムでは、治験の側面のうち、被験者の保護と治験結果の信頼性確保のために必須なものに焦点を当てること。」³ |
| <p>Documents and records containing information and data resultant from following the systems and procedures that assure the quality of every aspect of the trial and that, as per Article 16 of Directive 2005/28/EC and Article 57 of the Regulation, enable verification of the conduct of the trial and the quality of the data generated are considered to be essential documents and should be retained.</p> | <p>Directive 2005/28/EC の第 16 条及び Regulation 第 57 条に従って、治験のあらゆる側面の品質を保証するシステム及び手順に従って得られた情報及びデータを含む文書及び記録を用いることで、治験において実施した行為を検証することができる。また生成されたデータについての品質 [を示す文書] は重要な文書と考えられ、保持される必要がある。</p> |

² CPMP/ICH/135/95 2.10

³ CPMP/ICH/135/95 2.13



| | |
|--|---|
| <p>The sponsor's and any CRO's quality management system should have procedures (e.g. standard operating procedures (SOPs)) in place to manage all aspects of the TMF to assure that the TMF is complete, legible and accurate. The investigator/institution should also ensure the TMF is managed to achieve the same outcome. The TMF documentation should be sufficient to adequately reconstruct the activities undertaken in conducting the trial, along with decisions and justifications made concerning the trial.</p> | <p>治験依頼者及びCROの品質管理システムには、TMFが完全で、判読でき、正確であることを確実にするような、TMFのあらゆる側面を管理するための手順（標準操作手順（SOP）等）が必要である。治験責任医師/治験実施医療機関においてもTMFが同様の結果を達成するよう管理する必要がある。TMFに含まれる資料を用いて、治験の実施に伴う活動を、治験に関する決定とその理由とともに、適切に再現できるようにすること。</p> |
| <p>Documents and records in the TMF should collectively permit confirmation of compliance with the protocol and GCP and the integrity of data collected without the need for additional explanation from the sponsor, CRO or investigator/institution staff.</p> | <p>TMFの文書と記録は、それらを組み合わせて、治験依頼者、CRO、又は治験責任医師/治験実施医療機関のスタッフに追加説明を求めることなく、治験実施計画書やGCPへの準拠、収集されたデータのインテグリティを確認できるようにする必要がある。</p> |
| <p>This document provides guidance for implementing and maintaining a TMF that complies with the regulatory requirements.</p> | <p>本文書は、規制要件に準拠する TMF を実装し、維持するためのガイダンスを提供する。</p> |

3. Trial master file structure and contents

治験マスターファイルの構造と内容

3.1. Sponsor and investigator trial master file

治験依頼者及び治験責任医師の治験マスターファイル

| | |
|--|--|
| <p>The TMF is usually composed of a sponsor TMF, held by the sponsor organisation, and an investigator TMF held by the investigator/institution. The investigator TMF is often referred to as the investigator site file (ISF). The TMF for the trial, both of the sponsor and of the investigator/institution, should be established at the beginning of the trial. There should only be one TMF for a clinical trial, comprising the sponsor and investigator parts. In organising the TMF, it is essential to segregate some documents that are generated and/or held by the sponsor only, from those that are generated and/or held by the investigator/institution only (e.g. subject identification code list filed in the investigator TMF only and master randomisation list filed in the sponsor TMF only).</p> | <p>TMF は治験依頼者が保持する治験依頼者 TMF と、治験責任医師/治験実施医療機関が保持する治験責任医師 TMF で構成されることが多い。治験責任医師 TMF は、治験責任医師サイトファイル (ISF) と呼ばれることもある。治験の TMF は、治験依頼者 TMF と治験責任医師 TMF の両方とも、治験開始時に確立されている必要がある。治験の TMF は 1 つしか存在しないものであり、それは治験依頼者部分と治験責任医師部分で構成される。TMF の構成を考えるうえでは、治験依頼者側でのみ生成・保持される文書と、治験責任医師/治験実施医療機関側でのみ生成・保持される文書を分けることが重要である（例えば、被験者識別コードリストは治験責任医師 TMF にファイルされ、マスターランダム化リストは治験依頼者 TMF のみにファイルされる。）。</p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| <p>The investigator/institution is responsible for all essential documents generated by the investigator/institution and should therefore have control of them at all times⁴. In cases in which the investigator is employed by an institution that is the trial sponsor, the sponsor may delegate the task for maintaining all or part of the sponsor TMF to the investigator. In this circumstance, it is possible to combine the delegated part of the sponsor TMF and investigator TMF for that investigator/institution, which avoids the duplication of documentation; however, the responsibility for the sponsor TMF remains with the sponsor. The same applies when the investigator and the sponsor are the same person. When there is co-sponsorship of a trial, there should be arrangements in place for the maintenance of the TMF based upon the responsibilities that each cosponsor holds. Role-based permissions should be established for activities being undertaken, such as restricted access to files/documents (e.g. randomisation codes and unblinded adverse event data).</p> | <p>治験責任医師/治験実施医療機関は、治験責任医師/治験実施医療機関によって作成されたすべての必須文書に関する責任を持つ。そのため常にそれらを管理下におく必要がある⁴。治験責任医師が治験依頼者を兼ねる治験実施医療機関に雇用されている場合、治験依頼者は、治験依頼者 TMF の全部、又は一部を管理するタスクを治験責任医師に委譲してもよい。このような状況では、委譲された治験依頼者 TMF と治験責任医師/治験実施医療機関の治験責任医師 TMF を一緒にすることで、資料の重複保管を回避できる。ただし、治験依頼者 TMF の責任はあくまでも治験依頼者にある。治験責任医師と治験依頼者が同じ人物である場合も同様である。治験の共同治験依頼者が存在する場合、各共同治験依頼者の責任に基づいて、TMF を維持するための取り決めが必要である。(ランダム化コードや開示された有害事象データ等の) ファイル/文書へのアクセス制限等、発生する活動に対して、役割ベースの許可を確立する必要がある。</p> |
|--|---|

⁴ CPMP/ICH/135/95/ 8.1



3.2. Contract research organisations

受託研究機関 (CRO)

| | |
|---|---|
| <p>The sponsor may choose to outsource duties and functions of the sponsor to a CRO. The sponsor remains responsible for the trial and will need to maintain oversight. Therefore, access to the CRO-maintained part of the sponsor TMF (e.g. by remote access to an eTMF) or at least regular access to relevant documents from it will be necessary to fulfil these responsibilities effectively. In conducting contracted duties and functions, the CRO will be generating documentation that should reside in the TMF. The clinical trial contract/agreement and other documents and procedures agreed between all parties should outline the arrangements for the TMF in some detail, such as:</p> | <p>治験依頼者は、責務と機能を CRO へ委託してもよいが、治験依頼者は、治験の責任を負い、監督する必要がある。従って、治験依頼者が責任を効果的に果たすために、治験依頼者 TMF のうち CRO が管理する部分へのアクセス (eTMF へのリモートアクセス等)、又は最低限そこにある関連文書への定期的なアクセスを行えるようにする必要がある。CRO は、契約に定められた責務と機能を実施し、TMF に置かれるべき資料を作成する。すべての当事者間で合意された治験の契約/合意等の文書及び手順において、TMF についての取り決めをある程度詳細に記載しておく必要がある。例えば：</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • which party holds the TMF (or which party holds which parts of the TMF when this is divided); • the structure and indexing of the TMF; • the access arrangements for the involved parties; • when an eTMF is being used, the details of the system and change control management; • lists of applicable procedures to be followed and training requirements; • type of documents that each party should retain; • arrangements for managing correspondence; • how the TMF would be made available to the competent authorities; | <ul style="list-style-type: none"> • 誰が TMF を保持するか (又は TMF が分割された場合、誰が TMF のどの部分を保持するか) • TMF の構造と索引付け • 関係者のアクセスの取り決め • eTMF が使用されている場合、システム及び変更管理の詳細 • 従うべき手順とトレーニング要件のリスト • 各当事者が保持する文書の種類 • 連絡文書を管理するための取り決め • TMF をどのように当局へ提示できるようにするか |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • arrangements for when the trial is completed (the CRO may archive the TMF [or parts thereof] on behalf of the sponsor); if there is a contractual arrangement for the CRO to transfer all essential documents they have generated to the sponsor for archiving, the arrangement should ensure the sponsor retains the full set of documents and makes it readily available and accessible for inspections (including inspections related to the CRO's duties and functions); • arrangements for oversight of the TMF performed by the sponsor and how this would be achieved (e.g. audit reports and/or monitoring); • retention times; • arrangements regarding the archiving of and access to data/documents held in centralised systems (such as central training documents and central e-mail repository); • procedures in case of an involved party closing down its business for any reason. | <ul style="list-style-type: none"> • 治験が完了したときの取り決め（CRO が治験依頼者に代わって TMF [又はその一部]をアーカイブしてもよい等）。契約上の取り決めにより、CRO が、作成したすべての必須文書を、アーカイブ用に治験依頼者に転送する場合、その取り決めにおいて、治験依頼者が、すべての文書を保持し、査察（CRO の責務と機能に関連する査察を含む）時にすぐに提示でき、かつアクセスできるようにしておくこと。 • 治験依頼者による TMF の監督、及びそれがどのように達成されるか（監査レポート、及び（又は）モニタリング等）の取り決め • 保管期間 • 集中システムに保管されているデータ/文書（central training documents や central e-mail repository 等）のアーカイブ及びアクセスに関する取り決め • 当事者が何らかの理由で廃業した場合の手続き |
| <p>If multiple CROs are involved, the sponsor should clearly define expectations regarding the creation, management, exchange or remote access and retention of documentation amongst CROs. Specific requirements may be put in place when CRO interaction is required.</p> | <p>複数の CRO が関与する場合、治験依頼者は、CRO 間の資料の作成、管理、交付/リモートアクセス、及び各 CRO における資料の保持についての要件を明確に定義する必要がある。CRO 同士のやりとりが必要な場合、具体的な要件が必要になるかもしれない。</p> |
| <p>The sponsor should provide CROs access to sponsor essential documents of the TMF that are required by the CRO to execute their delegated duties and functions.</p> | <p>CRO が委託された義務と機能を実行するために、治験依頼者は、TMF にある治験依頼者の必須文書への必要なアクセスを CRO に提供する必要がある。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>When a CRO is used for the management of the eTMF and/or for the digitisation/transfer of TMF documents, appropriate pre-qualification checks should be undertaken prior to contracting the CRO. It should be verified during the clinical trial that the CRO's quality management measures are complied with.</p> | <p>eTMF の管理や TMF 文書のデジタル化/転送に CRO を使用する場合、CRO と契約する前に適切な事前適格性チェックを実施する必要がある。また治験中には、CRO の品質管理対策が順守されていることを確認する必要がある。</p> |
|---|--|

3.3. Third parties-contracted by investigator/institution

第三者-治験責任医師/治験実施医療機関による契約

| | |
|--|--|
| <p>The investigator/institution may choose to delegate duties and functions related to the conduct of the trial to a third party (e.g. site management organisation or external archive). In such circumstances, the third party may generate/hold essential documents relating to the contracted duties. The applicable principles in section 3.2 should be considered.</p> | <p>治験責任医師/治験実施医療機関は、治験の実施に関連する責務と機能を第三者（治験施設支援機関や外部アーカイブ等）に委託することができる。そのような場合、第三者が契約で定められた責務に関連する必須文書を作成/保持する可能性がある。3.2 章の該当する原則を検討すること。</p> |
|--|--|

3.4. Trial master file structure

治験マスターファイルの構造

| | |
|---|---|
| <p>When starting a clinical trial, the sponsor and the investigator/institution should identify and maintain a record of the location(s) of all the potential documentation that is considered to form the TMF, even if several locations, departments, country organisations and systems are involved. There should be a primary TMF system for holding essential documents, which could be entirely electronic, entirely on paper or a hybrid of both. Other systems including central systems may exist that hold essential documents (e.g. a central e-mail repository, SOP-management system, central training records, delegation logs, software validation records and records concerning more than one trial, e.g. investigator's brochures (IB)) relevant to the trial and should therefore be part of the TMF. The number of these other systems should be minimised with the priority focussed on placing documents in the primary TMF system. Documents applicable to multiple trials do not need to be duplicated in several TMFs.</p> | <p>治験開始時に、治験依頼者と治験責任医師/治験実施医療機関は、TMF を構成すると考えられるすべての資料の置かれている場所（たとえば複数の場所・部門・国やシステムにまたがっていたとしても）を洗い出し、その記録を維持していく必要がある。関与した必須文書を保持するためのプライマリ TMF システムが必要となるが、これは、全て電子、全て紙、又はハイブリッドのいずれで運用してもよい。〔プライマリ TMF システムの他に〕集中システム等、他のシステムで治験に関連する必須文書（central e-mail repository、SOP 管理システム、central training records、委任ログ、ソフトウェアバリデーション記録、複数の治験に関連する治験薬概要書（IB））を保持する必要があるが、これらも TMF の一部として考える必要がある。〔とはいえ、〕文書は、あくまでもプライマリ TMF システムに置くことを優先し、他のシステムは最小限に抑えるべきである。複数の治験に共通で適用される文書を複数の TMF で複製する必要はない。</p> |
|---|---|

| | |
|---|--|
| <p>There should be a suitable overall index or table of contents to enable the location of essential documents in the TMF to be traced. Whether the TMF is paper or electronic, it is recommended that this is implemented and standardised across the investigator/institution, sponsor organisation or CRO, if applicable. The documentation should be filed in each appropriate section of the TMF in chronological order. Consideration should be given to defining the dates used for document filing; for example, the date of receipt, the date of filing into the (e)TMF, the date of approval or the date of expiration.</p> | <p>TMFにおける必須文書の場所を追跡できるように、適切かつ包括的なインデックス/目次が必要である。TMFが紙であるか電子であるかに係わらず、治験責任医師/治験実施医療機関、治験依頼者、（該当する場合）CROいずれもカバーする〔インデックス/目次〕を作成し、標準化することを推奨する。資料は、TMFの適切な各セクションに時系列でファイルされるようにする。文書のファイルに係る日付の定義（受領日、(e)TMFにファイルした日、承認日、有効期限等）を検討しておく必要がある。</p> |
|---|--|

3.5. Trial master file contents

治験マスターファイルの内容

3.5.1. Essential documents

必須文書

| | |
|---|---|
| <p>“Essential documents are those documents which individually and collectively permit evaluation of the conduct of a trial and the quality of the data produced”.⁵ Essential documents help assist the investigator/institution and sponsor in the successful management of the trial and demonstrate adherence to the standards of GCP and all other applicable regulatory requirements.</p> | <p>「必須文書とは、単独又は他の文書と併せて、治験の実施及び生成データの品質を評価できるようにする文書である」⁵。必須文書は、治験責任医師/治験実施医療機関及び治験依頼者が成功裏に治験を管理するのに役立つ、GCP基準及びその他すべての適用される規制要件への順守を説明する際に役立つ。</p> |
|---|---|

⁵ CPMP/ICH/135/95/ 8.1

| | |
|--|--|
| <p>The TMF kept by the investigator/institution and the one kept by the sponsor have a different content, due to the different nature of the responsibilities of the investigator/institution and the sponsor⁶, and as defined in the ICH GCP guideline.</p> | <p>治験責任医師/治験実施医療機関が保持する TMF と治験依頼者が保持する TMF は、治験責任医師/治験実施医療機関と治験依頼者の責任が異なるため⁶、ICH GCP ガイドラインで定義されているように、お互いの内容は異なる。</p> |
| <p>Article 57 of the Regulation states that the TMF essential documents' content shall take into account "all characteristics of the clinical trial, including in particular whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial". Therefore, some documentation specified in the ICH GCP guideline may not be necessary due to the implementation of a risk proportionate approach⁷. The justification for reducing documentation should be documented in the TMF. The documentation listed in the ICH GCP guideline section 8 defines the documents that are considered essential (as appropriate to the trial) and which documents should be filed in the investigator/institution or sponsor TMF, or both; however, this list should not be used as a definitive checklist for TMF content. It is not an exhaustive list. Depending on the activities being carried out, many trials require additional documents not specifically mentioned, therefore the sponsor and/or investigator/institution should include any documentation that facilitates reconstructing and evaluating the trial conduct, as part of the TMF. Unnecessary duplication of documentation in the TMF should be avoided.</p> | <p>Regulation 第 57 条では、TMF の必須文書の内容〔を決定する際〕には「低介入臨床試験を含む、あらゆる特性を持つ治験」を考慮に入れることを求めている。従って、リスクに応じたアプローチ⁷を採用することにより、ICH GCP ガイドラインで指定されている一部の資料を保持する必要はなくなる。資料を保持しなくてもよいとする理由は、TMF 内に文書化しておく必要がある。ICH GCP ガイドライン第 8 章で挙げられている資料は、(治験にとって) 必須と考えられる文書であり、治験責任医師/治験実施医療機関 TMF、又は治験依頼者 TMF、又はその両方でファイルするか定義されている。ただし、この〔ICH GCP ガイドライン第 8 章で挙げられている文書の〕リストは完全なものではなく、TMF の内容を決定するためのチェックリストとして使用すべきではない。実施される活動にもよるが、多くの治験では、〔ICH GCP ガイドライン第 8 章で〕言及されていない追加文書が必要であり、治験依頼者や治験責任医師/治験実施医療機関は、治験実施を再現、及び(又は)評価するためのあらゆる文書を TMF に含める必要がある。TMF において文書を不必要に重複して保持することは避けるべきである。</p> |

⁶ Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Article 57

⁷ Risk proportionate approaches in clinical trials, EudraLex Vol. 10, Chapter V



| | |
|---|--|
| <p>Examples of documents that are considered essential when generated for a specific trial, but not listed in section 8 of the ICH GCP guideline include:</p> | <p>特定の治験で生成され必須と考えられるものの、ICH GCP ガイドライン第 8 章に挙げられていない文書の例を以下に示す：</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ● completed forms, checklists and reports etc. related to the trial, generated from following quality system procedures of the sponsor, investigator or any third-party performing trial activities on their behalf; ● qualified person certification of the IMP; ● assay method validation report for analysis of IMP or metabolite(s) in clinical samples; ● advanced therapy investigational medicinal product (ATIMP) traceability documents; ● documentation to demonstrate validation of trial-specific builds of computer systems (e.g. electronic case report form (eCRF) and interactive response technologies (IRT) and electronic patient-reported outcomes); ● data management documentation, e.g. data management plan, data validation plan and data-review meeting minutes; ● statistics documentation, e.g. SAS program validation, statistical analysis plan and sample size estimations; ● delegation log as part of the investigator/institution TMF. | <ul style="list-style-type: none"> ● 治験依頼者、治験責任医師、又は治験に従事する第三者の品質システム手順に従って作成された、治験に関連する記入済みの様式、チェックリスト、レポート等 ● IMP の qualified person の認定証 ● 治験サンプル中の IMP、又は代謝産物の分析のためのアッセイ法バリデーション報告書 ● Advanced therapy investigational medicinal product (ATIMP)のトレーサビリティ文書 ● 治験固有のビルドに関するコンピューターシステム（例：eCRF、IRT、ePRO）のバリデーションを説明するための資料 ● データマネジメント資料 例：データマネジメント計画書、データバリデーション計画書、データレビュー会議議事録 ● 統計資料 例：SAS プログラムバリデーション、統計分析計画、サンプルサイズの推定 ● 治験責任医師/治験実施医療機関 TMF の一部としての委任ログ |

| | |
|---|---|
| <p>Documents demonstrating software validation may be retained by a CRO when the activity has been contracted by the sponsor, but the sponsor should ensure continued access to these documents in the contractual arrangements with the CRO for the required archiving period. Documents relating to the trial-specific software configuration are part of the TMF and it should be determined whether these are maintained/archived by the sponsor or CRO providing this service. Some documents from good manufacturing practice activities should also be defined as part of the TMF, for example, when these relate to the assembly and packaging of the investigational medicinal product (IMP) and confirm, as applicable, compliance with the randomisation schedule and blinding of the trial.</p> | <p>治験依頼者によって委託され、CRO がソフトウェアバリデーションの実施を説明する文書を保持する必要があるが、治験依頼者は、必要なアーカイブ期間中、CRO との契約上の取り決めにより、これらの文書への継続的なアクセスを確保する必要がある。治験固有のソフトウェア構成に関する文書は TMF の一部であり、これらの文書を治験依頼者、又はサービスを提供する CRO のどちらで維持/アーカイブするか決定しておく必要がある。また、一部の Good Manufacturing Practice 活動の文書（例えば、これらが治験薬（IMP）のアセンブリとパッケージングに関連しており、無作為化スケジュールと盲検化の要件への順守を確認できる場合）も TMF の一部として定義する必要がある。</p> |
|---|---|

3.5.2. Superseded documents

文書の旧版

| | |
|---|--|
| <p>During a document's development (e.g. clinical trial protocol development and release), the sponsor's/CRO's procedures may require input and review by various functions. The documentation to demonstrate that the process was followed should be retained.</p> | <p>治験依頼者/CRO の手順において、文書を作成する際に（例：治験実施計画書の作成とリリース）さまざまな機能組織からの情報を得たり、レビュー依頼することを定める場合があるが、このようなプロセスが実施されたことを示す資料を保持する必要がある。</p> |
|---|--|

| | |
|---|---|
| <p>Superseded versions of final documents are necessary to reconstruct the trial and should therefore be retained in the TMF. Superseded versions of sponsor-produced documents (e.g. trial protocol, IB and eCRF) should be present in the investigator/institution TMF in a manner to enable reconstruction without the need to access the sponsor TMF, with evidence of date of receipt, review and/or approval (when necessary) and date of implementation by the investigator/institution.</p> | <p>治験を再現するには、最終文書だけでなく、旧版も必要であり、TMF に保持しておく必要がある。治験依頼者が作成した文書（治験実施計画書、IB、eCRF 等）の旧版は、治験責任医師/治験実施医療機関 TMF に置いておき、治験依頼者 TMF にアクセスすることなく、受領日、レビュー日、及び（又は）（必要時）承認日、治験責任医師/治験実施医療機関における実施日の情報も用いて、再現できるようにする必要がある。</p> |
|---|---|

3.5.3. Correspondence

連絡文書

| | |
|--|---|
| <p>Relevant correspondence that is necessary for reconstruction of key trial conduct activities and decisions should be retained. This includes correspondence with ethics committees, data safety monitoring committee and regulatory authorities (confirming sponsor approval of processes, documents and decisions and the communication regarding issues that arise in the trial conduct and how they are dealt with). Similarly, electronic correspondence (e-mails and associated attachments between CROs, sponsor departments, investigator/institution) should be readily available and may be retained electronically. It should be ensured that both sent and received correspondence is filed in the TMF. One or more separate central repository may be used (e.g. for e-mail), as long as they are clearly defined as being part of the TMF (see section 3.2). Care should be taken regarding e-mail ‘chains’ and attachments to ensure that relevant strands of conversations and their associated documents are maintained. For archiving of correspondence see section 6.3.</p> | <p>主要な治験の活動や意思決定を再現するために必要な連絡文書を保持すること。これには（治験で発生する問題とその対処方法に関するプロセス、文書、意思決定の治験依頼者の承認、及びコミュニケーションを確認できるような）倫理委員会、データ安全監視委員会、及び規制当局との連絡文書が含まれる。同様に、電子的な連絡文書（CRO、治験依頼者各部門、治験責任医師/治験実施医療機関の間で交わされる電子メール及び添付ファイル）は、すぐに提示できるようにしておく必要があり、電子的に保持してもよい。送信文書と受信文書の両方とも TMF にファイルされるようにすること。TMF の一部として利用することを明確に定めておけば、（電子メール等）〔の保持に〕 1 つ又は複数の central repository を使用してもよい（3.2 章参照）。電子メールの「チェーン」と添付ファイルに注意を払い、関連する一連のやりとりとそれに関連する文書が維持されるようにする。連絡文書のアーカイブについては、6.3 章を参照。</p> |
|--|---|

3.5.4. Contemporariness of trial master file

治験マスターファイルの同時性

| | |
|---|--|
| <p>The requirement “at all times” within Article 57 of the Regulation means that the TMF should have all documentation added in a timely manner during the trial, as this greatly assists the successful management of a trial by the investigator/institution, the sponsor and CROs to whom the sponsor has delegated its duties. The timelines for submission and filing of all documents to the TMF in procedural documents or TMF plans should be defined. This is particularly important for more complex TMF arrangements with multiple parties involved.</p> | <p>Regulation 第 57 条の「at all times (常時)」の要件は、治験中にすべての資料をタイムリに TMF に追加する必要があることを意味する。これにより、治験責任医師/治験実施医療機関、治験依頼者、及び治験依頼者が責務を委託した CRO が、治験を成功裏に管理するのに役立つ。手順書や TMF 計画において、すべての文書がタイムリに提供され、ファイルされるように定めておく必要がある。このことは特に複数の当事者が関与する、より複雑な TMF の取り決めに重要である。</p> |
|---|--|

4. Security and control of trial master file

治験マスターファイルのセキュリティと制御

4.1. Access to master file

治験マスターファイルへのアクセス

| | |
|--|--|
| <p>The TMF should be managed securely at all times to ensure completeness and to prevent accidental or premature loss, unauthorised alteration or destruction of documents. Access to the TMF should be based on a role and permission description that is defined by the sponsor and/or investigator/institution.</p> | <p>TMF は、常に安全に管理し、偶発的な紛失、保管期間途中での紛失、権限の無い者による文書の改ざんや破壊を防ぐようにすること。TMF へのアクセスは、治験依頼者や治験責任医師/治験実施医療機関により定義された役割、及び（又は）許可に基づくものとする必要がある。</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| <p>The sponsor TMF and investigator/institution TMF may contain some information that could unblind personnel who need to remain blinded during the trial conduct. This should be appropriately controlled, e.g. storage of the documentation in another system or repository and/or by a role and permission description that is defined by the sponsor and/or investigator/institution.</p> | <p>治験依頼者 TMF 及び治験責任医師/治験実施医療機関 TMF には、盲検化を行っている治験実施中に、blind 対象の職員に対して unblind してしまうような情報が含まれている場合があるが、これは適切に管理する必要がある。例えば、別のシステムや別リポジトリに資料を保存したり、治験依頼者や治験責任医師/治験実施医療機関によって定められた役割、及び（又は）許可に応じて保存する。</p> |
|---|---|

4.1.1. Storage areas for trial master file

治験マスターファイルの格納場所

| | |
|---|--|
| <p>At all times the storage area for the TMF documents (such as paper or electronic media archives and server rooms) should be appropriate to maintain the documents in a manner that they remain complete and legible throughout the trial conduct and the required period of retention and can be made available to the competent authorities of the Member States, upon request. Adequate and suitable space should be provided for the storage of all essential documents from completed studies. The facilities should be secure, with appropriate environmental controls and adequate protection from physical damage. The factors to be considered when assessing a suitable storage facility, should take into consideration certain factors such as security, location (e.g. environmental risk factors) and size.</p> | <p>TMF 文書の格納場所（紙又は電子メディアの保管庫やサーバールーム等）は適切なものとし、治験実施期間中及び必要な保管期間を通して文書が完全で、判読できるように維持され、必要時に加盟国の当局に提示できるようにすることが求められる。完了した治験のすべての必須文書を保管するために十分、かつ目的に合ったスペースを用意する必要がある。</p> <p>格納施設は安全で、環境が適切に管理され、物理的損傷から適切に保護される必要がある。格納施設が適切かどうかを評価する際には、セキュリティ、場所（環境リスク要因等）、容量等の要因を考慮する必要がある。</p> |
|---|--|

| | |
|---|--|
| <p>Sponsors should make a documented assessment of the conditions at the investigator site/institution for storage of the investigator/institution TMF during the clinical trial and for archiving. The sponsor should be notified, if the agreed arrangements are changed (e.g. sub-contracting of storage).</p> | <p>治験依頼者は、治験実施期間中及びアーカイブ期間中に治験責任医師/治験実施医療機関 TMF を格納する（治験責任医師の）治験実施施設/治験実施医療機関の状況について文書化された評価を行う必要がある。合意された取り決めが変更（例：格納の再委託）された場合は、治験依頼者に通知する必要がある。</p> |
|---|--|

4.1.2. Sponsor/CRO electronic trial master file

治験依頼者/ CRO 電子治験マスターファイル

| | |
|--|---|
| <p>Electronic TMFs should enable appropriate security and reliability, ensuring that no loss, alteration or corruption of data and documents occur. The primary eTMF is a system for managing documents that should contain the controls listed below:</p> | <p>eTMF は、適切なセキュリティと信頼性を有効にし、データと文書の損失、変更、破損が発生しないようにする必要がある。プライマリ eTMF は文書を管理するためのシステムであり、以下に示すコントロールを含む必要がある：</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • user accounts; • secure passwords for users; • a system in place locking/protecting individual documents or the entire eTMF (e.g. at time of archiving) to prevent changes to documents; • regular backup; • periodic test retrieval or restores to confirm the on-going availability and integrity of the data; • an audit trail in place to identify date/time/user details for creation and/or uploading deletion of and changes to a document (explanation of the deletion or modification, if necessary);^{8, 9} • role-based permissions for activities being undertaken, such as restricted access to files/documents (e.g. randomisation codes and unblinded adverse event data); • the suitability of the system for archiving purposes should be appropriate; | <ul style="list-style-type: none"> • ユーザアカウント • ユーザの安全なパスワード • 個々の文書、又は eTMF 全体を（アーカイブ時等に）ロック/保護して文書の変更を防止する仕組み • 定期的なバックアップ • データの継続的な可用性とインテグリティを確認するための定期的な取り出し・復元テスト • 文書の作成、及び（又は）アップロード・削除・変更の日付/時刻/ユーザの詳細を特定するための監査証跡（必要に応じて削除又は変更に関する説明を含む）^{8,9} • ファイル/文書への制限付きアクセス等、実施される活動に対する役割ベースの許可（ランダム化コードや盲検解除された有害事象データ等） • システムをアーカイブ目的に利用するうえでの適切さ |
| <p>The above principles also should apply to any electronic systems defined as part of the TMF (e.g. SOP- management system, e-mail central repository).</p> | <p>上記の原則は、TMF の一部として定義されているすべての電子システム（SOP 管理システム、e-mail central repository 等）にも適用する必要がある。</p> |
| <p>The eTMF systems should be validated to demonstrate that the functionality is fit for purpose, with formal procedures in place to manage this process.¹⁰</p> | <p>eTMF システムは、機能が目的に合っていることを示すために、正式な手順に基づきバリデーションする必要がある¹⁰。</p> |
| <p>All staff members involved in the conduct of the trial and using the system should receive appropriate training.</p> | <p>治験の実施に関与し、システムを使用するすべてのスタッフは、適切なトレーニングを受ける必要がある。</p> |

⁸ Directive 2005/28/EC, Article 20

⁹ Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Article 58

¹⁰ CPMP/ICH/135/95 5.5.3



| | |
|--|--|
| <p>When different TMF systems are linked to facilitate the trial conduct, e.g. when the CRO eTMF system uploads documents into the sponsor eTMF system (possibly by an intermediate system), the process for transferring documents should be robust and should be validated to prevent any loss. Any electronic system that holds trial data and metadata (e.g. audit trails) required for reconstruction should be archived so that the contained trial data and metadata can be retrieved as usable datasets.</p> | <p>治験を実施する際に異なる TMF システムをリンクする場合、例えば文書を CRO の eTMF システムから（場合によっては中間システム経由で）治験依頼者 eTMF システムにアップロードする場合、転送時に喪失しないよう、文書を転送するプロセスは堅牢なものとし、バリデートしておく必要がある。再現に必要な治験データとメタデータ（監査証跡等）を保持するすべての電子システムは、格納されている治験データとメタデータを利用可能なデータセットとして取り出せるようにアーカイブしておく必要がある。</p> |
| <p>Metadata are structured data that describe the context, content, and structure of a file. They facilitate management, identification, accessibility and retrieval of files. Metadata may include information such as creator or author, time and date of creation, archiving date, location in the eTMF, file title or keywords, version, file type, file size, and other file properties.</p> | <p>メタデータは、ファイルのコンテキスト、内容及び構造を記述する構造化データであり、ファイルの管理、識別、アクセス、検索を可能にする。メタデータには、作成者又は著者、作成日時、アーカイブ日付、eTMF 内の場所、ファイルタイトル又はキーワード、バージョン、ファイルタイプ、ファイルサイズ等のファイルプロパティ情報が含まれる。</p> |
| <p>Metadata applied to documents should be formally defined to ensure consistency across all documents. This should include the predefined document date (e.g. date of creation) and when appropriate, time, based on standard time zone, so that the files can be displayed in chronological order. For documents subject to version control, the use of file names should not replace version details being visible on displays and printouts.</p> | <p>文書に適用されるメタデータは、すべての文書の一貫性を確保するために、正式に定義しておくこと。メタデータとして、ファイルを時系列に表示できるように、文書に関する日付（作成日等）と、必要に応じて標準タイムゾーンに基づいた時刻、等もあらかじめ定め、文書化する。版管理が必要な文書の場合、表示や印刷する際に版情報を表示するが、版情報としてファイル名を使用することはできない。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Any migration of data and documents to new media or a new format should be verified to ensure long- term readability and to maintain integrity.</p> | <p>データや文書を、新しいメディア、又は新しい形式へ移行する場合は、検証を行い長期的な見読性を確保し、インテグリティを維持すること。</p> |
| <p>The appropriateness of the storage system should be evaluated based on the file format used, e.g. whether the eTMF-document-management system is appropriate for the storage of dynamic data files (e.g. Excel files and SAS datasets), where needed and does not require such files to be rendered as a PDF. Within the eTMF-document-management system, PDF files generated from dynamic data files in other systems (e.g. IMP shipping reports generated from IRT datasets and monitoring visit reports generated from the clinical-trial-management system (CTMS) datasets) might be uploaded to the primary TMF system; if so, the original dynamic file should be retained in the original system.</p> | <p>格納システムの適切性は、使用するファイル形式に鑑みて評価する必要がある。例えば、eTMF 文書管理システムが動的データファイル（Excel ファイルや SAS データセット等）の格納に適切かどうか、すなわち必要な場合にはそれらのファイルを PDF としてレンダリングしない選択ができるかどうか。eTMF 文書管理システム内で、他システムにおいて動的データファイルから変換された PDF ファイル（例えば、IRT データセットから生成された IMP 出荷レポート、CTMS データセットから生成された MVR）をプライマリ TMF システムにアップロードすることはかまわないが、元の動的ファイルは元のシステムにおいて保持しておく必要がある。</p> |

4.1.3. Investigator electronic trial master file

治験責任医師の電子治験マスターファイル

| | |
|---|---|
| <p>The investigator/institution TMF (hereinafter referred to as Investigator TMF) may be electronic, paper or hybrid format. When an investigator/institution eTMF is used the following requirements should be taken into consideration:</p> | <p>治験責任医師/治験実施医療機関 TMF（以下、治験責任医師 TMF）は、電子形式、紙形式、又はハイブリッド形式のいずれでもかまわない。治験責任医師/治験実施医療機関 eTMF を使用する場合は、次の要件を考慮する必要がある。</p> |
|---|---|

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • A complete investigator TMF should be available before, during and after the trial, and accessible under the control of the investigator/institution, independent from the sponsor. • The documentation in the investigator TMF includes some source documents containing personal data that enable the data subjects to be directly identified (i.e. direct identifiers of trial subjects); for example, subject identification code list, subject-related source documents and signed consent forms, which should remain under the sole control of the investigator/institution due to data privacy requirements. In general, information (data/documents) shared with the sponsor/CRO or uploaded into a database or filing system that is managed by the sponsor/CRO, should only contain data of trial subjects, which has been pseudonymised. The documents containing direct identifiers of trial subjects, such as the subject medical files, the identification code list and informed consent forms, should be maintained separately by and under the control of the investigator/institution. | <ul style="list-style-type: none"> • 完全な治験責任医師 TMF が、治験前、治験中、治験後に利用可能であり、治験責任医師/治験実施医療機関の管理下で、治験依頼者とは独立して、アクセス可能でなければならない。 • 治験責任医師 TMF の資料には、被験者を直接特定できるようにする個人データ（つまり、被験者の直接識別子）を含む原資料が含まれている。例えば、被験者の識別コードリスト、被験者に関連する原資料、署名済みの同意書がある。これらは、データプライバシー要件のために治験責任医師/治験実施医療機関の単独管理下に置かれる必要がある。一般的に、治験依頼者/CRO と共有される情報（データ/文書）、又は治験依頼者/CRO が管理するデータベース、又はファイリングシステムにアップロードされる情報（データ/文書）に含まれる被験者データは、匿名化したもののみとすること。被験者の医療ファイル、識別コードリスト、インフォームドコンセントフォーム等、被験者の直接的な識別子を含む文書は、治験責任医師/治験実施医療機関の管理下で別個に管理する必要がある。 |
|---|--|

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • The uploading of any investigator/institution-generated essential documents onto a sponsor/CRO- maintained eTMF system bears the risk that the investigator has no control of and no continuous access to its documents. If an eTMF is to be used for such documents, the contractual arrangements for the system and the hosting of the data should identify the investigator/institution, as owner of/responsible party for these documents. • The investigator/institution is responsible for the suitability of the investigator TMF. Regardless of what arrangements are put in place for an eTMF, these should ensure that this responsibility can be fulfilled and that the investigator/institution maintains continuous access to and control of the files and their documents. When a third party eTMF is used, there should be assurance that the investigator/institution can fulfil their responsibility. | <ul style="list-style-type: none"> • 治験責任医師/治験実施医療機関が作成した必須文書を治験依頼者/CROの管理するeTMFシステムにアップロードする場合、治験責任医師がその文書を管理できず、継続的にアクセスできないというリスクが生じる。そのような文書に〔治験依頼者〕eTMFを使用する場合、システムとデータのホスティングについての契約上の取り決めで、治験責任医師/治験実施医療機関がこれらの文書のオーナーであり、責任を持つことを明確にする必要がある。 • 治験責任医師/治験実施医療機関は、治験責任医師TMFが適切であることに責任を負う。eTMFについての取り決めは、それがどのようなものであっても、この責任が果たされ、治験責任医師/治験実施医療機関がファイル及び自分たちの文書へ継続的にアクセスでき、管理できることを確実にするものであることが求められる。サードパーティのeTMFを使用する場合、治験責任医師/治験実施医療機関が責任を果たすことができるという保証が必要である。 |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Many documents within the investigator TMF are those provided by the sponsor (e.g. protocol, IB, procedural manuals, etc.). Access to these documents in a part of the sponsor eTMF could be undertaken by investigator's/institution's access to a web portal, or by the sponsor uploading these in the investigator/institution eTMF directly. In this situation there should be procedures and controls in place that demonstrate at all times when versions of documents were made available to the investigator/institution and when these documents were accessed (e.g. through an audit trail) and implemented by the investigator/institution. • All agreements should include provisions for the situation that any of the parties mentioned above are going out of business and how the integrity and accessibility of the complete investigator TMF will be maintained throughout the required archiving period. • Remote access by sponsor or CRO personnel to the investigator TMF should only be possible to the documents where personal data that enable the data subjects to be directly identified (i.e. direct identifiers of trial subjects) is not present or has been pseudonymised. | <ul style="list-style-type: none"> • 治験責任医師 TMF 内の多くの文書（例：治験実施計画書、IB、手順書等）は、治験依頼者によって提供されるものである。治験依頼者 eTMF にあるこれらの文書へのアクセスは、治験責任医師/治験実施医療機関が Web ポータルへアクセスしたり、治験依頼者が治験責任医師/治験実施医療機関 eTMF に直接アップロードすることにより行われる。このような場合、治験責任医師/治験実施医療機関は、手順・管理を設け、どの文書のどの版がいつ利用可能になったか、（例えば、監査証跡により）いつアクセスしたか、いつ実施開始したか、を常に説明できるようにしておく必要がある。 • すべての契約には、上記の当事者のいずれかが廃業する場合の条項、及び必要なアーカイブ期間を通じて治験責任医師 TMF 全体のインテグリティとアクセスを維持する方法に関する条項を含める必要がある。 • 治験依頼者又は CRO 担当者による治験責任者 TMF へのリモートアクセスは、被験者データを直接特定できる個人データ（つまり、被験者の直接識別子）が存在しないか、又は匿名化されている文書に対してのみ可能である。 |
|--|--|

4.2. Quality of trial master file

治験マスターファイルの品質

| | |
|---|---|
| <p>Article 57 of the Regulation states “The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents”. The sponsor and/or investigator/institution should implement risk-based quality checks (QC) or review processes to ensure the TMF is being maintained up-to-date and that all essential documents are appropriately filed in the TMF. Areas to consider during QC and review include the following:</p> | <p>Regulation 第 57 条には、「治験マスターファイルには、常時必須文書が含まれていること」と定められている。治験依頼者、及び（又は）治験責任医師/治験実施医療機関は、リスクベースの品質チェック（QC）、又はレビュープロセスを実施して、TMF を最新に維持するとともに、すべての必須文書が TMF へ適切にファイルされるようにすること。QC 及びレビューで考慮すべき事項を以下に示す：</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • all essential documents generated available in the TMF; • documents filed in the appropriate locations; • documents added to the TMF in a timely manner; • documents correctly indexed; • documents only accessible according to the assigned roles and permissions; • review of the audit trail (for eTMF). | <ul style="list-style-type: none"> • TMF で生成されるすべての必須文書が入手可能か • 文書が適切な場所にファイルされているか • 文書が TMF へタイムリに追加されているか • 文書に正しく索引付けされているか • 文書が割り当てられた役割と権限に従ってのみアクセス可能か • (eTMF の場合) 監査証跡のレビュー |
| <p>In addition to TMF-level QC above, there should be an adequate risk-based document-level QC, as described in section 5.1 for certified copies.</p> | <p>上記の TMF レベルの QC に加えて、5.1 章の保証付き複写で説明されているように、リスクに基づいた文書レベルの適切な QC が必要である。</p> |
| <p>The sponsor should also undertake routine QA measures, e.g. system audits of TMF-management processes.</p> | <p>治験依頼者は、TMF 管理プロセスのシステム監査のような定期的な QA 対策も実施する必要がある。</p> |
| <p>In addition, the sponsor should ensure the TMF is readily available and directly accessible to the competent authority, e.g. for inspection purposes.</p> | <p>さらに、治験依頼者は、査察等のために、TMF をいつでも提示可能にし、当局が直接アクセスできるようにすること。</p> |

5. Scanning or transfers to other media

スキャン又は他メディアへの転送

| | |
|--|---|
| <p>According to Article 58 “the media used to archive the content of the clinical TMF shall be such that the content remains complete and legible” throughout the retention period. Particular attention should be paid when documents are stored on electronic, magnetic, optical or other non-indelible media. In such cases suitable controls should be implemented to ensure that these documents are complete and cannot be altered without appropriate authorisation and the creation of an audit trail.</p> | <p>第 58 条では、「臨床 TMF の内容をアーカイブするために使用するメディアは保管期間を通じて、内容の完全性及び判読性を維持できるものでなければならない」と定めている。電子的、磁氣的、光学的、他の形式の書き換え可能なメディアに文書を保存する場合は、特に注意が必要である。このような場合は適切な管理を行い、これらの文書が完全であり、適切な権限と監査証跡への記録なしに変更することができないようにすること。</p> |
| <p>The ICH GCP guideline requires that copies (irrespective of the media used) in the eTMF that irreversibly replace originals should be certified copies of the original.</p> | <p>ICH GCP ガイドラインは、（使用するメディアに関係なく）eTMF におけるオリジナルを不可逆的に置き換えるコピーは、オリジナルの保証付き複写であることを求めている。</p> |

5.1. Certified copies

保証付き複写

| | |
|---|--|
| <p>A certified copy is a paper or electronic copy of the original document that has been verified (e.g. by a dated signature) or has been generated through a validated process to produce an exact copy having all the same information, including data that describe the context, content and structure, as the original. The ICH GCP guideline requires that copies (irrespective of the media used) in the eTMF that irreversibly replace originals should be certified copies of the original. Any transfer or conversion (e.g. digitisation or printing), which does not fulfil the criteria for a certified copy, is not suitable to replace an original file.</p> | <p>保証付き複写は、オリジナル文書の紙、又は電子コピーであり、(日付・署名等により) 検証されたもの、又はオリジナルと同じ情報(コンテキスト、内容、構造を表すデータを含む)を持つ正確なコピーを生成できることがバリデートされたプロセスにより生成されたものである。ICH GCP ガイドラインは、(使用するメディアに関係なく) eTMF におけるオリジナルを不可逆的に置き換えるコピーは、オリジナルの保証付き複写であることを求めている。保証付き複写の基準を満たさない転送、又は(デジタル化や印刷等の) 変換〔によるコピー〕は、オリジナルファイルを置き換えるには適していない。</p> |
| <p>A process should be in place for risk-based QC checks of certified copies, before destruction of the originals.</p> <p>It is recommended that the QC checks include the following quality features:</p> | <p>原本を破棄する場合は、事前に保証付き複写に対して、リスクに基づいた QC チェックプロセスを実施する必要がある。</p> <p>QC チェックには、次の品質特性を含めることを推奨する。</p> |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • congruency of the information contained between original and certified copy; • accuracy of the metadata attributed to the document (when applicable); • accuracy of file name; including that it is marked as an updated version of an already existing document; • quality of the image (suitable resolution to allow readability as per the original, legibility and reproduction of colour — when the colour gives meaning and legibility of wet-ink signatures or annotations and handwriting in general etc. (when applicable)); • the eTMF audit trail associated with the document (when applicable); • approval of the certification process (when applicable); | <ul style="list-style-type: none"> • オリジナルと保証付き複写に含まれる情報が一致するか • (該当する場合) 文書のメタデータが正確か • ファイル名は正確か; 文書の改訂版は、改訂版と分かるようになっているか、等 • 画像の品質 (オリジナルと同等の読解性を可能にする適切な解像度、判読性及び (色に意味がある場合) 色の再現性、手書き署名や注釈、手書き情報の判読性 (該当する場合)) • 文書に関連する eTMF の監査証跡 (該当する場合) • [保証付き複写の] 保証プロセスの承認 (該当する場合) |
|--|--|

5.2. Other copies

その他のコピー

| | |
|---|--|
| <p>Some copies of documents in the TMF do not replace the original and therefore do not require certification (e.g. original wet-ink signed contracts held at the legal departments of the sponsor and the investigator/institutions and copies in the sponsor and investigator/institution TMF; original delegation log in investigator/institution TMF and copy in sponsor TMF). The creation of such copies for a TMF should be defined in a written procedure. The procedure should ensure that the copy is of sufficient quality for the intended purpose.</p> | <p>TMF に保持される文書のコピーには、オリジナル文書を置き換えるものではないため保証を必要としないものもある。(例えば、治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関の法務部門が手書き署名されたオリジナルの契約書を保持しており、治験依頼者 TMF 及び治験責任医師/治験実施医療機関 TMF にそのコピーが保持される場合。又は治験責任医師/治験実施医療機関 TMF にオリジナルの委任ログが保持され、治験依頼者 TMF にそのコピーが保持される場合。) TMF 用にそのようなコピーを作成する手順は、手順書で定めておく必要がある。その手順では、コピーが意図した目的に対して十分な品質であることを確実にするものであること。</p> |
|---|--|

5.3. Scanning or transfer to other media

スキャン又は他のメディアへの転送

| | |
|---|---|
| <p>Printing, copying, transferring or digitisation (e.g. scanning paper document to PDF) should account for the nature of the file in question:</p> | <p>印刷、コピー、転送、デジタル化 (例：紙の文書をスキャンして PDF にする) は、取り扱うファイルの性質を考慮する必要がある。</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Static files (e.g. PDF scan) containing information or data that are fixed/frozen and allow no interaction to change the content. Paper document digitised as pdf, e.g. scanned ethics approval letter. • Dynamic files (e.g. Excel-spreadsheet with automatic calculation) include automatic processing and/or enable an interactive relationship with the user to change content (e.g. eCRF). A certified electronic copy may be retained in different electronic file formats to the original record, but the equivalent dynamic nature (including metadata) of the original record should be retained. • When static files are created from dynamic files for storage in the primary TMF system, the original dynamic file should be retained in the original system. • A conversion from a dynamic file into another dynamic file format can serve as a certified copy. • The eTMF system should not be limited to static files only, if dynamic files need to be included. | <ul style="list-style-type: none"> • 静的ファイル（PDF スキャン等）：固定/凍結され、内容を変更するような操作を許可しない情報・データを持つ。PDF としてデジタル化された紙の文書。（例：スキャンされた倫理承認書） • 動的ファイル（自動計算機能付き Excel スプレッドシート等）：自動処理を行う、及び（又は）ユーザが操作により内容（eCRF 等）を変更できる。電子的保証付き複写は、オリジナル記録とは異なる電子ファイル形式で保持してもよいが、オリジナル記録と同等の動的な性質（メタデータを含む）を保持する必要がある。 • プライマリ TMF システムに保持するために動的ファイルから静的ファイルを作成する場合、オリジナルの動的ファイルはオリジナルシステムで保持しておく必要がある。 • 動的ファイルから別の動的ファイル形式への変換は、保証付き複写として扱うことができる。 • 動的ファイルを格納する必要がある場合、eTMF システムは、静的ファイルに限定するべきではない。 |
| <p>Digitisation or transfer adjustments to an image are acceptable only in the context of increasing legibility and should not be used to remove or add material to the image (e.g removing or adding the header of a fax machine, or undertaking physical ‘cut and paste’ or ‘correction fluid’ activities on the original document).</p> | <p>デジタル化又は転送時に画像を調整することは、判読性を向上させる場合にのみ許容されるものであり、画像から何かを削除したり追加したりすること（例：ファックス機のヘッダーの削除又は追加、オリジナル文書への物理的な「切り貼り」又は「修正液」的な操作）は行うべきではない。</p> |

5.4. Validation of the digitisation and transfer process

デジタル化と転送プロセスのバリデーション

| | |
|--|--|
| <p>The use of eTMFs and electronic archiving may require the digitisation of paper documents or the transfer of electronic documents to generate electronic copies of the documents. The process of digitisation or transfer should be validated to ensure that no information is lost or altered.</p> | <p>eTMF や電子アーカイブを利用するために、紙文書をデジタル化したり電子文書を転送したりして文書の電子コピーを生成する場合があります。このとき情報が失われたり変更されたりしないように、デジタル化や転送のプロセスはバリデートしておく必要がある。</p> |
|--|--|

5.5. Destruction of original documents after digitisation and transfer

デジタル化や転送後のオリジナル文書の破棄

| | |
|--|--|
| <p>Sponsors and investigators/institutions should ensure that essential documents are not destroyed before the end of the required retention; however, creation of certified copies, meeting the requirements outlined in section 5.1 to an eTMF repository (either during the trial or for archiving) could enable earlier destruction of the originals. Examples of documents that have a low risk from destruction:</p> | <p>治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関は、必要な保管期間が満了する前に必須文書が破壊されないようにすること。ただし、5.1 章で概説した要件を満たすような保証付き複写を（治験期間中、又はアーカイブ期間中に）eTMF リポジトリに作成することにより、オリジナルを早期に破棄できるかもしれない。</p> <p>破壊のリスクが低い文書の例：</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ● A paper copy of an electronic original can be destroyed, as long as the original remains in the TMF (e.g. a printout of a monitoring visit report placed in a TMF). ● Paper documents that do not have legally required wet-ink signatures; the digitised version can serve as a certified copy of the paper version of the original in the TMF. | <ul style="list-style-type: none"> ● 電子オリジナル文書の紙のコピーは、オリジナルが TMF に残っている限り破棄できる（TMF に保持されている印刷された MVR 等）。 ● 法的に求められる手書き署名のない紙の文書。デジタル化されたバージョンが TMF のオリジナルの紙バージョンの保証付き複写として扱える。 |

6. Archiving and retention of trial master file

治験マスターファイルのアーカイブと保持

| | |
|---|--|
| <p>Articles 58 and 57 of the Regulation, both state that “the content of the clinical TMF shall be archived in a way that ensures that it is readily available” “and directly accessible, upon request, to the Member States.” Article 58 of the Regulation and Article 20 of Directive 2005/28/EC, also state that “any alteration to the content of the clinical trial master file shall be traceable”.</p> | <p>Regulation の第 57 条と第 58 条は、両方とも「治験 TMF の内容は、すぐに提示できることを保証するような方法で保管され」「要求に応じて加盟国が直接アクセスできる」と定めている。Regulation の第 58 条及び Directive 2005/28/EC の第 20 条は、「治験マスターファイルの内容の変更はすべて追跡可能でなければならない」と定めている。</p> |
| <p>The TMF including the audit trail (for eTMF) should be archived appropriately to enable supervision after the clinical trial has ended. The dynamic character of the audit trail should be preserved, when applicable. Archiving should be undertaken after the investigator/institution and sponsor have reviewed that their filed TMF documentation is complete.</p> | <p>(eTMF の) 監査証跡を含む TMF は、治験終了後の監督を可能にするために適切にアーカイブされるべきである。該当する場合、監査証跡の動的特性を保持する必要がある。アーカイブの実施は、治験責任医師/治験実施医療機関及び治験依頼者が、提出された TMF 資料が完全であることを確認した後とすること。</p> |
| <p>Access to archived data/documents should be suitably restricted either by user access levels to the archive area of a server and/or by access controls to the storage location where the (electronic or paper) media are retained. Additionally, the electronic documents or data that have been archived should be protected from unauthorised changes to maintain authenticity.</p> | <p>アーカイブされたデータ/文書へのアクセスは、サーバーのアーカイブ領域へのユーザアクセスレベルや、(電子又は紙の)メディアが保持される格納場所へのアクセス管理によって適切に制限する必要がある。さらに、アーカイブされた電子文書やデータは、真正性を維持するために不正な変更から保護される必要がある。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>It is important that access to documents and data is maintained for the entire archiving period. This could include maintaining the system (hardware and software) to access the data in its original archived format, or the use of a new system to emulate the old software or migration of the data into a new format to ensure continual access with new software. This issue should be addressed by the organisation by written procedures.</p> | <p>アーカイブ期間全体にわたって、文書及びデータへアクセスできるように維持することが重要である。このためには、</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アーカイブされたオリジナルのデータにアクセスするためのシステム（ハードウェアとソフトウェア）を維持管理していく、又は ● 新しいシステムで古いソフトウェアをエミュレートする、あるいは ● データを新しい形式に移行して新しいソフトウェアで継続的にアクセスできるようにする。 <p>組織における文書化された手順でこの課題にどう対処するか定めておく必要がある。</p> |
| <p>Media used to store the data may potentially deteriorate or become obsolete, thus transfer to an alternative media would need to be considered. The media should be stored under appropriate conditions. Any transfer or migration needs to be validated to ensure that migrated data have the same information as the original, including metadata. The transfer of data to new media as technology advances would need to be considered by the organisation.</p> | <p>データを格納しておくメディアは、劣化したり、利用できなくなったりする可能性があるため、代替メディアへの転送を検討する必要がある。メディアは適切な条件下で保管する必要がある。転送や移行〔のプロセス〕をバリデートしておくことで、移行されたデータがオリジナルと同じ情報（メタデータを含む）を持つようにすること。技術が進歩に合わせて、新しいメディアへのデータ転送を組織で検討する必要がある。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>An external archive providing retention of paper documents or electronic media or electronic storage (e.g. cloud data centre) may be used for archiving of the TMF. When an external archive is used by the sponsor or investigator/institution, they should undertake an assessment of the suitability of the facility prior to use and continue quality assurance measures once the organisation has been contracted. There should be a formal agreement in place between the sponsor/investigator/institution and the external archive. In cases the external archive has several storage locations, the sponsor and/or investigator/institution should ensure they are informed about the actual storage location of their TMF and notified if this changes. The agreement is recommended to include provisions for the situation of the sponsor or external archive going out of business.</p> | <p>TMF のアーカイブに際して、紙文書の保管、電子メディアの保管、又は（クラウドデータセンター等の）電子ストレージを提供する外部アーカイブ業者を利用してもよい。治験依頼者、又は治験責任医師/治験実施医療機関が外部アーカイブ業者を利用する場合、事前に施設の適合性の評価を行い、業者との契約が締結された後も品質保証施策を継続する必要がある。治験依頼者/治験責任医師/治験実施医療機関と外部アーカイブ業者の間には、正式な合意が必要である。外部アーカイブ業者が複数の保管場所を持つ場合、治験依頼者、及び（又は）治験責任医師/治験実施医療機関は、実際の TMF 保管場所についての情報を受け取るとともに、変更された場合も連絡をもらうようにすること。この契約には、治験依頼者や外部アーカイブ業者が廃業した場合の条項を含めることが推奨される。</p> |
|--|--|

6.1. Archiving of sponsor trial master file

治験依頼者治験マスターファイルのアーカイブ

| | |
|---|---|
| <p>With respect to the sponsor TMF, Article 58 of the Regulation states that “the sponsor shall appoint individuals within its organisation to be responsible for archives. Access to archives shall be restricted to those individuals”. The appointment and appropriate training of these individuals should be documented¹¹. These individuals should be employed within the organisation of the sponsor or the organisation contracted by the sponsor. Withdrawal of and/or access to essential documents from archives should be under the control of the named individuals responsible for archiving. An archive index/log should be maintained by the sponsor/CROs to record all TMFs that have been entered into the archive. For paper-based archived TMFs, an index/log should be used to track when the TMF is retrieved, accessed and returned. For electronically archived TMFs, tracking can alternatively be ensured by the audit trail. The individual responsible for the archived documents should ensure that any documents removed from the TMF are reconciled without unauthorised alterations on return. For an archived eTMF in a suitably restricted area the individual responsible should grant read-only access to those wishing to access the content of the eTMF with an audit trail to record this activity.</p> | <p>治験依頼者 TMF に関して、Regulation 第 58 条には、「治験依頼者は、組織内でアーカイブの責任を持つ個人を任命するものとする。アーカイブへのアクセスは、それらの個人に限定する」とある。これらの個人の任命と適切なトレーニングを文書化しておく必要がある¹¹。これらの個人は、治験依頼者組織、又は治験依頼者が契約した組織で雇用されている者であること。アーカイブからの必須文書の取り出し、及び（又は）アクセスは、指名された、アーカイブに責任を持つ個人の管理下で行われる必要がある。治験依頼者/CRO はアーカイブ一覧/ログを維持管理し、アーカイブされたすべての TMF を記録する必要がある。アーカイブされた TMF が紙ベースの場合、一覧/ログを使用して、いつ TMF が持ち出され、アクセスされ、返却されたのかを追跡すること。アーカイブされた TMF が電子的である場合、[一覧/ログの] 代わりに、監査証跡によって追跡することができる。アーカイブされた文書に責任を持つ個人は、TMF から持ち出された文書が、不正な変更をされることなく返却されるようにすること。アーカイブされた eTMF が適切に制限された領域にある場合、[アーカイブに] 責任を持つ個人は、eTMF の内容へのアクセスを希望する者に対して読み取り専用アクセス権を与えとともに、操作を記録するための監査証跡を利用すること。</p> |
|---|---|

¹¹ CPMP/ICH/135/95 5.5.3
tion (EU) No 536/2014, Article 49



| | |
|--|---|
| <p>In the case that a sponsor has subcontracted a CRO for certain duties, the sponsor is responsible for ensuring the archiving of the documentation generated by the CRO from following its internal procedures. The contract between the sponsor and CRO should specify whether the CRO wants to retain original documents of their part of the TMF or certified copies thereof, after the certified copies or the original documents respectively were handed over to the sponsor for archiving, in order to retain evidence of compliance with their (CRO) internal procedures. The sponsor's TMF may be transferred to a CRO for archiving (e.g. an external archive), but the ultimate responsibility for the quality, integrity, confidentiality and retrieval of the documents resides with the sponsor.</p> | <p>治験依頼者が、一部の責務を CRO に委託している場合、治験依頼者には、CRO が内部手順に従って作成した資料を確実にアーカイブさせる責任がある。CRO が自分たちの TMF に含まれるオリジナル文書、又はその保証付き複写をアーカイブ用に治験依頼者に提出した後、CRO でも（CRO 側の）内部手順順守の証拠としてオリジナル文書、又はその保証付き複写をそのまま保持しておくことを希望する場合があるが、治験依頼者と CRO 間の契約において〔その対応を〕明確にしておく必要がある。アーカイブのために治験依頼者 TMF を CRO に転送（外部アーカイブ等）したとしても、文書の品質、インテグリティ、機密性、取り出しに関する最終的な責任は治験依頼者にある。</p> |
|--|---|

6.2. Archiving of investigator/institution trial master file

治験責任医師/治験実施医療機関の治験マスターファイルのアーカイブ

| | |
|--|--|
| <p>The investigator/institution should make the sponsor aware of the storage arrangements for their essential documents and conversely the sponsor should inform the investigator/institution in writing of the need for document archiving. The ultimate responsibility for the documents to be retained by the investigator/institution resides with the investigator/institution. If the investigator/institution becomes unable to be responsible for their essential documents (e.g. relocation, retirement, closure of institution, etc.) the sponsor's agreement with the investigator/institution should stipulate that the sponsor is notified (preferably upfront) in writing of this change and informed to whom the responsibility will be/has been transferred. The new individual/institution responsible should be independent of the sponsor and should be free of any conflict of interest.</p> | <p>治験責任医師/治験実施医療機関は、自分たちの必須文書の格納方法を治験依頼者に知らせる必要があり、また治験依頼者は文書のアーカイブの必要性を書面で治験責任医師/治験実施医療機関に通知する必要がある。治験責任医師/治験実施医療機関が保持する文書の最終的な責任は、治験責任医師/治験実施医療機関にある。治験責任医師/治験実施医療機関が（移転、退職、施設閉鎖等により）自分たちの必須文書に責任を負うことができなくなった場合、治験依頼者と治験責任医師/治験実施医療機関との合意において、治験依頼者に（できれば前もって）そのことを書面で通知するとともに、責任が誰に引き継がれる/引き継がれたか知らせることを規定しておく必要がある。責任を引き継ぐ新しい治験責任医師/治験実施医療機関は、治験依頼者から独立し、利益相反がないこと。</p> |
| <p>The documents to be retained by the investigator/institution including source data may be stored in external archives, but the ultimate responsibility for the quality, integrity, confidentiality and retrieval of the documents resides with the investigator/institution. The investigator/institution should maintain a list of all trials being conducted and the archiving arrangements for the respective TMFs.</p> | <p>原データ等の治験責任医師/治験実施医療機関が保持する文書は、外部アーカイブに格納してもよいが、文書の品質、インテグリティ、機密性、取り出しに関する最終的な責任は治験責任医師/治験実施医療機関にある。治験責任医師/治験実施医療機関は、実施されているすべての治験と各治験に関する TMF のアーカイブ方法を記載したリストを維持する必要がある。</p> |
| <p>Storage of personal data is subject to applicable elements of the general data protection regulation, Regulation (EU) 2016/679.</p> | <p>個人データの格納は、GDPR Regulation (EU) 2016/679 の該当する部分の対象となる。</p> |

| | |
|---|--|
| <p>If the sponsor arranges the external archiving of the investigator TMF on behalf of the investigator/institution, (who should retain control of their part of the TMF), consideration should be given to personal data protection and confidentiality from an unauthorised access, so:</p> | <p>(治験責任医師 TMF を管理すべき) 治験責任医師/治験実施医療機関に代わって、治験依頼者が治験責任医師 TMF の外部アーカイブを手配する場合は、個人データの保護と不正アクセスからの機密保護を考慮する必要がある。</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • the archiving arrangements including location of the (electronic) archive should be formally agreed and documented between the sponsor and investigator/institution; • a formal procedure should be in place such that the documents are only released from the external archive or (remotely) accessed with the approval of the investigator/institution; • the documents should be physically or electronically transferred directly between the investigator site/institution and the archive facility independent of the sponsor, thereby ensuring that the sponsor/CRO does not have access to the investigator TMF. | <ul style="list-style-type: none"> • (電子) アーカイブの場所を含むアーカイブに関する取り決めは、治験依頼者と治験責任医師/治験実施医療機関の間で正式に合意し、文書化しておく必要がある。 • 文書は、治験責任医師/治験実施医療機関の承認を得た場合のみ、外部アーカイブから取り出せる、又は (リモートで) アクセスできるようにする正式な手順を整える必要がある。 • 文書は、治験責任医師の施設/治験実施医療機関とアーカイブ施設との間で物理的・電子的に直接 (治験依頼者とは独立に) 転送される必要がある。治験依頼者/ CRO が治験責任医師 TMF に [勝手に] アクセスできないようにする。 |

6.3. Retention times of trial master file

治験マスターファイルの保存期間

| | |
|---|---|
| <p>The sponsor should determine which requirements apply to the respective clinical trial in relation to the start and end dates and whether the trial is used, or intended to be used, to support a marketing authorisation, as the retention requirements are dependent on these factors, as follows.</p> | <p>治験開始日と治験終了日、販売承認を行うために治験を利用するか、又は利用する予定があるか、といった要因によって保管要件が決まるため、治験依頼者は、これらの要因を踏まえ、各治験にどの要件が当てはまるか決定する。</p> |
| <p>For trials conducted under Directive 2001/20/EC the retention time is at least five years after completion (Directive 2005/28/EC).</p> | <p>〔治験に係る指令〕 Directive 2001/20/ECに基づいて実施された治験の場合、保管期間は完了後少なくとも5年である (Directive 2005/28/EC)。</p> |
| <p>For all trials in which the clinical trial data are used to support a marketing authorisation (including Paediatric Use Marketing Authorisations under Regulation 1901/2006), Directive 2003/63/EC (amending Directive 2001/83/EC) states that essential documents should be retained for at least 15 years after completion or discontinuation of the trial or at least two years after the granting of the last marketing authorisation in the European Union (when there are no pending or contemplated marketing applications in the EU) or for at least two years after formal discontinuation of clinical development of the investigational product, whatever is the longest.</p> | <p>(Regulation 1901/2006に基づく Paediatric Use Marketing Authorisationsを含む) 販売承認に治験データを使用した場合、〔販売承認に係る指令〕 Directive 2003/63/EC (Directive 2001/83/ECの修正) では、</p> <ul style="list-style-type: none"> • 治験の完了、又は中止後少なくとも15年間、又は • (EUで仕掛中、又は予定されている販売申請がない場合) EUで最後に販売承認された後少なくとも2年間、又は • 治験薬の臨床開発の正式な中止後少なくとも2年間、 <p>のうち最も長い期間で必須文書を保持する必要があると定めている。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Directive 2003/63/EC (amending Directive 2001/83/EC) also states that “the sponsor or other owner of the data shall retain some of the documentation pertaining to the trial for as long as the product is authorised. This documentation shall include the protocol (...), standard operating procedures, all written opinions on the protocol and procedures, the investigator’s brochure, case report forms on each trial subject, final report and audit certificate(s), if available. The final report shall also be retained by the sponsor or subsequent owner, for five years after the medicinal product is no longer authorised.”</p> | <p>Directive 2003/63/EC (Directive 2001/83/ECの修正)は、「治験依頼者又はその他のデータオーナーは、製品が承認されている間は、治験に関する資料の一部を保持するものとする」と定めている。この資料には、治験実施計画書(中略)標準操作手順書、治験実施計画書と手順に対するすべての書面による意見、治験薬概要書、各被験者のCRF、総括報告書、監査証明書が含まれる。総括報告書は、医薬品が承認された状態が終わってから5年間、治験依頼者又はそれを引き継ぐ所有者によって保持されるものとする。」と定めている。</p> |
| <p>The Regulation provides in Article 98 for transitional provisions for trials authorised on the basis of Directive 2001/20/EC. For guidance on these provisions see the ‘Clinical Trial Regulation Questions and Answers’ (EudraLex Vol. 10) on transitory period for the application of the Regulation.</p> | <p>Regulationは、Directive 2001/20/ECに基づいて承認された治験に関する経過措置を第98条に規定している。これらの条項に関するガイダンスは、経過措置期間におけるRegulationの適用に関する「Clinical Trial Regulation Questions and Answers」(EudraLex Vol.10)を参照。</p> |
| <p>For trials not transferred to the Regulation and conducted under Directive 2001/20/EC that have an end of trial notification submitted according to Article 10 in the transition period, the archiving requirements of the Directive 2001/20/EC will apply.</p> | <p>Regulationの適用を受けず、Directive 2001/20/ECに基づいて実施され、第10条に従って経過措置期間中に治験終了通知を提出した治験については、Directive 2001/20/ECのアーカイブ要件が適用される。</p> |

| | |
|--|--|
| <p>As per Article 58 of the Regulation “unless other Union law requires archiving for a longer period, the sponsor and the investigator shall archive the content of the clinical TMF for at least 25 years after the end of the clinical trial. However, the medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.”</p> | <p>Regulation 第58条では「他のEU法が、より長期間のアーカイブを要求しない限り、治験依頼者及び治験責任医師は、治験終了後少なくとも25年間、治験TMFの内容をアーカイブするものとする。ただし被験者の医療ファイルは、各国の国内法に従ってアーカイブされる」と定めている。</p> |
| <p>Retention times, as laid down in Article 58 of the Regulation, Directive 2005/28/EC and Directive 2003/63/EC for sponsors’ documents also apply to the documents retained by CROs or other agents of the sponsor under agreement with the sponsor.</p> | <p>Regulation 第58条、Directive 2005/28/EC及びDirective 2003/63/ECに定められている治験依頼者の文書の保管期間は、CRO又は他の治験依頼者の代理人が治験依頼者との合意の下で保持する文書にも適用される。</p> |
| <p>Digitisation of the subject’s medical files is acceptable provided the process is validated such that the institution can demonstrate that these are certified copies of the originals, which are kept in a format that ensures that the data can be retrieved in the future (see section 5).</p> | <p>被験者の医療ファイルをデジタル化する場合は、そのプロセスがバリデートされ、〔デジタル化されたものが〕オリジナルの保証付き複写であり、将来にわたってデータを取り出すことができる形式であることを説明できるようにすること。（5章参照）</p> |
| <p>In addition to these retention times for the trial documentation, documents relating to the full traceability of the ATIMP have longer retention periods^{12,13}. These are 30 years after the expiry date of the product or longer if required by the clinical trial authorisation. This will include the relevant documentation contained in the sponsor and investigator TMF as well as the trial subjects’ medical files.</p> | <p>治験資料のこれらの保管期間に加えて、ATIMPの完全なトレーサビリティに関連する資料には、さらに長い保管期間が課されている^{12,13}。これらは、製品の有効期限の30年後、又は治験の承認条件によってそれより長くなる場合がある。これは、被験者の医療ファイルだけでなく、治験依頼者TMF及び治験責任医師TMFに含まれる関連文書にも適用される。</p> |

¹² Directive 2004/23/EC, Article 8

¹³ Directive 2006/86/EC, Article 9



| | |
|---|---|
| <p>It is important that when an organisation has centralised documents that may be relevant to a number of trials (e.g. software validation, SOPs, staff training records or maintenance and calibration records for equipment used in the trial at a Phase 1 unit/hospital clinical research unit), the retention time of these is also considered in relation to the defined retention period for the specific trial documents.</p> | <p>複数の治験に関連する文書（例：ソフトウェア検証、SOP、スタッフトレーニング記録、フェーズ I 治験のユニット/病院臨床研究ユニットで使用された機器の保守及び校正記録）を組織が一元管理している場合、これらの保管期間を決める際には、各治験文書に定められた保管期間を考慮することが重要である。</p> |
| <p>Retention requirements for the documentation and medical files held by the investigator/institution should be formalised, for example, in an agreement between the sponsor, the investigator and the institution. It is the responsibility of the sponsor to inform the investigator/institution in writing, as to when trial documents no longer need to be retained.</p> | <p>治験責任医師/治験実施医療機関が保有する資料及び医療ファイルの保管要件は正式なもの（例えば、治験依頼者、治験責任医師、治験実施医療機関間の合意）とする必要がある。治験依頼者は、治験文書の保持が必要なくなる時期を治験責任医師/治験実施医療機関に書面で通知する責任がある。</p> |

6.4. Archiving, retention and change of ownership/responsibility

所有権/責任のアーカイブ、保持、変更

| | |
|--|---|
| <p>As stated in Article 58 of the Regulation “any transfer of ownership of the content of the clinical trial master file shall be documented. The new owner shall assume the responsibilities set out in this Article”. It is recommended to check the contents of the TMF before transfer to ensure all the originally archived documents remain present. Any change in the location of the stored documentation should be recorded to enable tracking.</p> | <p>Regulation の第 58 条で定められているように「治験マスターファイルの内容のオーナーシップの委譲はすべて文書化しておくものとする。新しいオーナーは、本条に定められた責任を負うものとする。」委譲前に TMF の内容をチェックして、アーカイブされたはずの文書がすべて存在することを確認することを勧める。保存された資料の場所の変更は、追跡できるように記録する必要がある。</p> |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>When the responsibility for the TMF is transferred, the agreements between the sponsor and the investigator/institution or CRO should cover such eventualities and should require the investigator/institution or CRO to notify the sponsor in such circumstances. The sponsor should take appropriate actions in such circumstances to ensure that the TMF remains available for inspection for the required archiving time and that patient-related source documents have not been in the sole custody of the sponsor at any time (refer to section 3.1).</p> | <p>TMFに関する責任が移譲されたとき、治験依頼者は、治験責任医師/治験実施医療機関、又はCROとの間で交わされた合意において、このような状況になった場合のことを定めておき、治験責任医師/治験実施医療機関、又はCROがその旨を通知することを求める必要がある。このような状況においても治験依頼者は、アーカイブ期間を通じて査察時にTMFを提示することができること、及び患者に係る原資料を治験依頼者のみが持つという状況を作らないことを確実にするよう適切なアクションを取ること。</p> |
|--|--|

7. References

関連文書

- CPMP/ICH/135/95 Guideline for good clinical practice E6 (R2)
- Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products 03/12/2009 ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810
- Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
- Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2003/63/EC amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use
- Directive 2004/23/EC on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
- Directive 2005/28/EC on laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products
- Directive 2006/86/EC on traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
- EudraLex Vol. 10, Chapter V, Risk proportionate approaches in clinical trials (found under set of documents applicable to clinical trials that will be authorised under Regulation EU No 536/2014, once it becomes applicable)
- Regulation (EC) No 1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
- Regulation (EU) 2016/679 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation)
- Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

