

管理番号: BZLib-107

改訂番号: 1.1

名称: **Notice to sponsors on validation and qualification of
computerised systems used in clinical trials**

ページ数: 全 11 ページ



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

07 April 2020
EMA/INS/GCP/467532/2019
Inspections Office, Quality and Safety of Medicines Department

Notice to sponsors on validation and qualification of computerised systems used in clinical trials

Note: This notice should be read in conjunction with Q8 and Q9 from the good clinical practice (GCP) Q&As published on the EMA website:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>

株式会社文善

改 1.1 2022 年 4 月 4 日



株式会社 文善

改 1.1
BZLib-107_EMA_NOTICE_r1.1.docx

管理番号: BZLib-107

改訂番号: 1.1

名称: **Notice to sponsors on validation and qualification of
computerised systems used in clinical trials**

ページ数: 全 11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。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。

訳者による注記は段落末尾に **【訳注】** として追記しています。



目次

Introduction:	1
Legal and regulatory background:	2
Validation and qualification of computerised systems:	3
Lack of documentation (or access to documentation) of qualification activities	4
Insufficient contractual arrangements	6



Introduction:

はじめに

<p>The integrity, reliability and robustness of data generated in clinical trials, e.g. data submitted to support marketing authorisation applications (MAAs), are essential to regulators. Most clinical trial data supporting MAAs are now collected through computerised data collection tools, e.g. electronic case report forms (eCRFs) and electronic patient reported outcomes (ePROs). In addition, a wide range of computerised media and systems are used in the conduct of a trial, such as safety databases, systems for electronic interactive response technology (eIRT), clinical trial management systems (CTMSs) etc., the use of which will increase in the future.</p>	<p>(例：MAA を裏付けるために提出されるデータ等の) 治験で生成されるデータのインテグリティ、信頼性、堅牢性は当局にとって重要である。MAA を裏付ける治験データのほとんどは eCRF や ePRO のようなコンピュータ化されたデータ収集ツールを使って集められる。さらに、安全性データベース、eIRT、CTMS などのコンピュータ化された媒体やシステムが治験において用いられており、将来益々多く用いられるであろう。</p>
<p>Given recent inspection findings and the implications they have had on the integrity, reliability, robustness and acceptability of data in the context of MAAs, the GCP Inspectors Working Group (IWG) in cooperation with the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sees the need to emphasize requirements for sponsors/vendors providing computerised systems or services as well as for the qualification and validation of computerised systems used to manage clinical trial data.</p>	<p>GCP Inspectors Working Group (IWG) は、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)の協力のもと、データのインテグリティ、信頼性、堅牢性、及び MAA 審査の観点からの受容性についての最近の査察における指摘事項及び気づきを踏まえ、以下を強調する必要があると考えている。</p> <ul style="list-style-type: none"> • コンピュータ化システム又はサービスを提供する治験依頼者/ベンダの満たすべき要件、及び • 治験データの管理に用いられるコンピュータ化システムを適格性評価・バリデーションする際の要件



Legal and regulatory background:

法規制の根拠

<ul style="list-style-type: none"> • Directive 2001/20/EC, Article 2(l) • Directive 2005/28/EC, Article 7 • Regulation (EU) No 536/2014, Recital 51, Articles 2 (30), 2 (31), 47, 71 • ICH Guideline for good clinical practice E6(R2), (EMA/CHMP/ICH/135/1995 Revision 2) sections 1.65, 2.10, 2.13, 5.2.2, 5.5.3 	<ul style="list-style-type: none"> • Directive 2001/20/EC, Article 2(l) • Directive 2005/28/EC, Article 7 • Regulation (EU) No 536/2014, Recital 51, Articles 2 (30), 2 (31), 47, 71 • ICH Guideline for good clinical practice E6(R2), (EMA/CHMP/ICH/135/1995 Revision 2) sections 1.65, 2.10, 2.13, 5.2.2, 5.5.3
Both Directive 2005/28/EC and Regulation (EU) No 536/2014 contain the provision that regardless whether a sponsor delegates all or part of the clinical trial related activities to an individual or an organization, the ultimate responsibility with regards to the clinical trial conduct — in particular related to the safety of subjects and the integrity, reliability and robustness of the data generated in the clinical trial — remains with the sponsor.	Directive 2005/28/EC 及び Regulation (EU) No 536/2014 は、いずれも治験依頼者が治験に関する活動のすべて又は一部を個人又は組織に委託したとしても、最終的な治験実施に関する責任（特に患者の安全、治験で生成されたデータのインテグリティ、信頼性、堅牢性についての責任）は治験依頼者にある、と定めている。
The EU legal framework requires that the sponsor of a clinical trial and the investigator ensure that the clinical trial is conducted in accordance to the protocol and with the principles of GCP. Furthermore, the legislation also defines the process of GCP inspection by a competent authority and the coverage of such inspections. Finally, it contains provisions that the information generated should be recorded, handled and stored adequately for the purpose of ensuring effective inspection by Member States.	EU の法体系では治験に携わる治験依頼者と治験責任医師が、治験実施計画書及び GCP の原則に従って治験が実施されるようにすることを求めている。さらに法律では当局の GCP 査察プロセス及び査察の範囲を定めている。また、加盟国による査察が効率的に行えるよう、生成された情報を適切に記録し、処理し、格納することも定めている。

Validation and qualification of computerised systems:**コンピュータ化システムのバリデーション及び適格性評価**

<p>ICH E6(R2) requires that sponsors operating computerised trial data handling or computerised data systems, amongst others, shall validate these systems, maintain an audit trail for initial entry of data and any subsequent changes, maintain a security system to protect against unauthorized access and maintain a list of the individuals authorized to create, access, modify or delete data. Sponsors should set up these computerised systems in such a way that the blinding of clinical trials, when applicable, is maintained (ICH E6(R2), section 5.5.3). In addition, ICH E6(R2) requires that “systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trials should be implemented” (section 2.13) and that “all clinical trial information should be recorded, handled and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation and verification” (section 2.10).</p>	<p>ICH E6(R2) では、コンピュータ化治験データ処理やコンピュータ化データシステム等を用いる治験依頼者が、これらのシステムをバリデートし、データの最初の入力及びその後の変更を記録する監査証跡を維持管理し、権限の無いアクセスから保護するセキュリティシステムを維持管理し、データを生成・アクセス・変更・削除できる者のリストを維持管理することを求めている。治験依頼者はこれらのコンピュータ化システムをセットアップするにあたり、それが適切な場合、治験の盲検性を維持する必要がある(ICH E6(R2) section 5.5.3)。また、ICH E6(R2)では、「治験のあらゆる側面の品質を保証するため、手順が整備されたシステムを設けること」(section 2.13)及び「すべての治験情報を、正確に報告、解釈、検証ができるように記録、処理、格納すること」(section 2.10)を求めている。</p>
<p>Data integrity, reliability and robustness will depend on the design and the validation status of the computerised systems used. Failure to document and therefore demonstrate the validated state of a computerised system is likely to pose a risk to data integrity, reliability and robustness, which depending on the criticality of the affected data may result in a recommendation from the GCP inspectors to the CHMP not to use the data within the context of an MAA.</p>	<p>データインTEGRITY、信頼性、堅牢性は、コンピュータ化システムの設計及びバリデーション実施状況に依存する。文書化を行っておらず、そのためにコンピュータ化システムがバリデートされたことを説明できない場合、データインTEGRITY、信頼性、堅牢性にリスクがある可能性が高く、そのデータの重要性によっては、GCP 査察官は CHMP に対して、MAA 審査でそのデータを用いないよう進言することになるかもしれない。</p>



<p>The term qualification is used in this notice to describe verification of system functionality. The term validation is used to describe the process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerised system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or transition to a new system (ICH E6(R2), section 1.65), i.e. it operates to defined specifications and defined procedures (SOPs) by a trained user.</p>	<p>本通知において「適格性評価」という用語はシステム機能の検証という意味で用いる。「バリデーション」という用語は、コンピュータ化システムについて定められた要件を、システムの設計段階から、退役又は新システムに移行するまで、一貫性をもって満足する（すなわち定義された仕様及び定義された手順に沿って、訓練されたユーザにより運用される）よう立証し、文書化するプロセス (ICH E6(R2) section 1.65) という意味で用いる。</p>
---	---

Lack of documentation (or access to documentation) of qualification activities

適格性評価活動に関する資料が無い（又は資料へアクセスできない）

<p>Recent inspection findings relating to the qualification and validation of computerised systems are of concern, as some sponsors have not been able to provide adequate documentation of the required qualification and validation activities for computerised data collection tools/software during inspections.</p>	<p>最近の査察における、コンピュータ化システムの適格性評価・バリデーションに関する指摘事項には、憂慮すべきものがある。複数の治験依頼者は、査察時に、コンピュータ化されたデータ収集ツール/ソフトウェアの適格性評価、及びバリデーションの適切な資料を提示することができなかった。</p>
<p>Computerised systems used in clinical trials can be built by the sponsor but are more typically purchased from a vendor either under a license to use software or as part of a service purchased, which could also include e.g. trial specific builds, hosting of trial data, etc. Qualification activities would consequently be performed by the vendor, by the sponsor or by shared efforts.</p>	<p>治験に用いるコンピュータ化システムは、治験依頼者が〔自分で〕構築することもできるが、一般的には、ソフトウェア使用ライセンスとして、又はサービスの一環として、ベンダから調達するであろう。例えば治験固有の構築や治験データのホスティング等である。そのため、適格性評価活動は、ベンダ、治験依頼者、又は両者により実施されることになる。</p>
<p>The sponsor is ultimately responsible for the validation of the computerised system and for providing adequate documented evidence on the validation process.</p>	<p>治験依頼者は、コンピュータ化システムのバリデーション、及びバリデーションプロセスに関する文書化された適切な証拠を提示する最終責任を持つ。</p>



<p>Sponsors shall be able to provide the GCP inspectors of the EU/EEA authorities with access to the requested documentation regarding the qualification and validation of computerised systems irrespective of who performed these activities.</p>	<p>治験依頼者は、（誰がその活動を実施したかに関係なく）コンピュータ化システムの適格性評価・バリデーションの資料を、EU/EEA当局のGCP査察官がアクセスできるようにすること。</p>
<p>The sponsor may rely on qualification documentation provided by the vendor, if the qualification activities performed by the vendor have been assessed as adequate. However, the sponsor may also have to perform additional qualification (and validation) activities based on a documented risk assessment. The conditions for a sponsor to rely on a vendor's qualification documentation are described in Q&A # 9 on expectations regarding qualification documentation published on the EMA website: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp</p>	<p>ベンダの実施する適格性評価が適切であると評価したのであれば、治験依頼者がベンダから提供された適格性評価の資料を利用することは構わない。ただし、治験依頼者は、文書化されたリスク評価の結果に基づき、追加で適格性評価（及びバリデーション）活動を実施しなければならない場合もある。ベンダから提供された適格性評価の資料を利用するための条件はEMA ウェブサイト: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp のQ&A # 9「適格性評価資料に関する期待」を参照のこと。</p> <p>【訳注】上記「Q&A #9」の和訳については https://bunzen.co.jp/library/ 参照のこと。</p>

<p>If the sponsor chooses to perform its own full qualification of a system purchased from a vendor, the sponsor should ensure access to the vendor's system requirement specifications to perform its own appropriate qualification of the system. This is necessary, because otherwise the sponsor would not know all the built-in system functionalities and would consequently risk unknown functionalities/actions with unknown impact on their data. Considering the relevant version and configuration of a system, qualification and validation activities should be performed on the basis of all the requirement specifications the system was initially built on and any updates.</p>	<p>治験依頼者が、ベンダから購入したシステムを〔自社で〕完全に適格性評価することを選択するのであれば、システムを適切に適格性評価するために、ベンダのシステム要求仕様にアクセスできるようにしておく必要がある。さもなければ治験依頼者は、作りこまれたすべてのシステム機能を把握することができず、結果的に、データへの影響も分からない、未知の機能/アクションを用いるというリスクを冒すことになる。該当するシステムのバージョンとコンフィギュレーションを考慮に入れ、最初の構築時及びすべての更新に係るすべての要求仕様に基づいて、適格性評価・バリデーション活動を実施すべきである。</p>
--	---

Insufficient contractual arrangements

不十分な契約上の合意

<p>Clear, written agreements should be in place to document any arrangements between the sponsor and the vendor with regards to qualification and validation. The sponsor remains responsible for ensuring that the conduct of the trial and the final data and data that are submitted to support an MAA comply with relevant legislation.</p>	<p>治験依頼者とベンダの間で交わされる、適格性評価・バリデーションに関するあらゆる取り決めを記録するような明確な合意文書を設けておく必要がある。治験依頼者には、治験の実施、最終データ、及びMAAの裏付けとして提出するデータが、関連する法律を順守するようにする責任がある。</p>
---	--

<p>The GCP IWG has published Q&A # 8 regarding the pitfalls to be aware of regarding contractual arrangements with vendors of electronic systems used in clinical trials:</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp</p>	<p>GCP IWG は、治験で用いられる電子システムを提供するベンダと契約上の合意を交わす際に意識すべき問題に関して Q&A # 8 を発行した。</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp</p> <p>【訳注】上記「Q&A #8」の和訳については https://bunzen.co.jp/library/ 参照のこと。</p>
<p>In the framework of a particular MAA, IT vendors could be inspected when they contractually assume clinical trial sponsor-related duties/activities and/or the contract between the sponsor and the vendor contains provisions for inspections/audits of duties/functions performed by the vendor.</p>	<p>治験における治験依頼者の義務/活動を IT ベンダが契約のもとで請け負う場合、及び（又は）治験依頼者とベンダの契約でベンダの実施する役割/機能に対する査察/監査の条項が含まれている場合、そのベンダは、MAA の枠組みで査察を受ける可能性がある。</p>
<p>According to Article 2(l) of the Directive 2001/20/EC and Art 2.31 of Regulation (EU) No 536/2014, inspectors should be able to inspect third parties who have trial-specific relevant documentation. As qualification documentation of a generic software (a software without trial-specific functionalities or features) does not necessarily fall into this category, the sponsor should ensure access for GCP inspectors in case any such activities are delegated to the vendor, i.e. if the sponsor relies on the vendor for documentation of system requirement specifications, test documentation, etc.</p>	<p>Directive 2001/20/EC の Article 2(l) 及び Regulation (EU) No 536/2014 の Art 2.31 により、査察官は治験固有の資料を保持するサードパーティを査察することができる。汎用的なソフトウェア（治験固有の機能や特性の無いソフトウェア）に関する適格性評価の資料は、必ずしもこの範疇に入らないため、治験依頼者は、このような活動をベンダ委託した場合、すなわち治験依頼者がシステム要求仕様の資料やテストの資料等についてベンダに頼らざるを得ない場合、GCP 査察官が〔資料へ〕確実にアクセスできるようにすること。</p>



<p>It is not acceptable to use computerised systems in clinical trials for which the validation status is not confirmed or for which appropriate documentation on system validation cannot be made available to GCP inspectors.</p>	<p>バリデーションされたことが確認できない、又はシステムバリデーションに関する適切な資料を GCP 査察官に提示できないようなコンピュータ化システムを、治験に用いることは認められない。</p>
<p>If appropriate contracts cannot be put in place, e.g. because a vendor does not allow provision of adequate measures as listed above (access to system requirements specifications, pre-qualification audits, access for GCP inspectors, etc.) and set out in Q&A # 8, <u>systems from such a vendor shall not be used in clinical trials</u>. This is irrespective of the number of sponsors making use of or having used the systems, the number of years such systems have been on the market etc., as serious GCP non-compliances and risks to data integrity, reliability and robustness could exist unnoticed if auditors and GCP inspectors are not allowed access as well as if potential serious breaches are not escalated appropriately by the vendor.</p>	<p>以上に挙げた、Q&A #8 で説明している適切な方策（システム要求仕様へのアクセス、事前の適格性評価監査、GCP 査察官によるアクセス等）についての条項を盛り込むことを拒む等の理由で、ベンダと適切な契約が設けられないようであれば、<u>そのようなベンダからのシステムは治験に使用してはならない</u>。このことは、現在又は過去にそのシステムを利用している治験依頼者の数や、システムが市場に出回っている年数等に依らない。監査者や GCP 査察官がアクセスできなければ、またベンダが潜在的に重大な違反を適切にエスカレートしなければ、重大な GCP 不適合及びデータインテグリティ、信頼性、堅牢性に対するリスクが気づかれることなく存在し続けるからである。</p>

