

管理番号: BZLib-107

改訂番号: 1.2

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

ページ数: 全 12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 1.2 2024 年 12 月 18 日



株式会社 文善

改 1.2
BZLib-107_EMA_Notice to sponsors on
validation and qualification_r1.2.docx

管理番号: BZLib-107

改訂番号: 1.2

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

ページ数: 全 12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、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、意図が伝わるよう意識している箇所もあります。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により起因して、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 inf01@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。
読みやすさのために、論旨を補足するような文は適宜 () に入れています。また”and”で並べられた単語を中黒点「・」、「or”で並べられた単語をスラッシュ「/」で区切る場合があります。なお、原文の「/」はそのまま訳文でも「/」にしています。

【訳注】には、訳又は内容についての説明を記載しています。

原文で should とある箇所は、「～すること」「～する必要がある」「～すべきである」と訳していますが、いずれも強制力はありません。



目次

Introduction: (はじめに)	1
Legal and regulatory background: (法規制上の背景)	2
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と適格性評価)	4
Lack of documentation (or access to documentation) of qualification activities: (適格性評価活動に関する文書（又は文書資料へのアクセス）の欠如).....	5
Insufficient contractual arrangements: (契約上の取り決めが不十分).....	7



<p>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:</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp</p>	<p>注: この通知は、EMA の Web サイトで公開されている GCP Q&A の Q8 及び Q9 と併せて読むこと:</p> <p>https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp</p>
---	---

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>治験で生成されるデータ（例えば marketing authorisation applications (MAAs) を裏付けるために提出されるデータ）のインテグリティ (integrity)、信頼性 (reliability)、及び堅牢性 (robustness) は、規制当局にとって非常に重要である。MAAs を裏付ける治験データのほとんどは、現在、electronic case report forms (eCRFs) や electronic patient reported outcomes (ePROs) 等のコンピュータ化されたデータ収集ツールを通じて収集されている。さらに治験の実施にはさまざまなコンピュータ化されたメディアとシステム（安全性データベース、electronic interactive response technology (eIRT) システム、clinical trial management systems (CTMSs) 等）が使用されており、今後それらの使用は増えるであろう。</p>
---	--



<p>Given recent inspection findings <u>and the implications they have had on the integrity, reliability, robustness and acceptability of data in the context of MAAs</u>, 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>最近の査察における指摘事項と、<u>それらがデータのインテグリティ、信頼性、堅牢性、及びMAAsの受理に及ぼした影響を踏まえ</u>、GCP Inspectors Working Group (IWG) は、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) とともに、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/サービスを提供する治験依頼者/ベンダに対する要件、及び • 治験データの管理に使用されるコンピュータ化システムの適格性評価及びバリデーションに関する要件
--	---

Legal and regulatory background: (法規制上の背景)

<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 <p>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.</p>	<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 <p>治験関連の活動の全部又は一部を個人又は組織に委託するかどうかに関係なく、治験の実施に関する最終的な責任（特に被験者の安全性、治験で生成されたデータのインテグリティ、信頼性、及び堅牢性に関する責任）は治験依頼者にある、と定める条文が、Directive 2005/28/EC 及び Regulation (EU) No 536/2014 の両方に含まれている。</p>
--	---



<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>EU の法的枠組みにおいて、治験に携わる治験依頼者と治験責任医師には、治験が治験実施計画書と GCP の原則に従って実施されるようにすることが求められている。さらに、この法律では、管轄当局による GCP 査察のプロセスと、そのような査察の範囲も定めている。また、〔この法律には〕 EU 加盟国による査察が効果的に行えるように、生成された情報を適切に記録し、処理し、格納する必要があるという条文が含まれている。</p>
--	---



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と適格性評価)

<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、コンピュータ化された治験データ処理システム又はコンピュータ化されたデータシステムを運用する治験依頼者に対して特に以下を求めている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● これらのシステムのバリデーションを行うこと ● データの最初の入力とその後の変更についての監査証跡を維持管理すること ● 不正アクセスから保護するためのセキュリティシステムを維持管理すること ● データを作成／アクセス／変更／削除することを許可された個人のリストを維持管理する <p>治験依頼者は、該当する場合、これらのコンピュータ化システムを治験の盲検性が維持管理されるようにセットアップする必要がある (ICH E6(R2) section 5.5.3)。さらに、ICH E6(R2) では、「治験のあらゆる側面の品質を保證するための手順を備えたシステムを設ける必要がある」(section 2.13)、また「すべての治験情報を、正確に報告・解釈・検証できるような方法で記録し、処理し、格納する必要がある」(section 2.10) としている。</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>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>データのインテグリティ、信頼性、及び堅牢性は、使用されるコンピュータ化システムの設計及びバリデーション状況によって左右される。コンピュータ化システムがバリデーション済みであることを記録し、説明できるようにしておかないと、データのインテグリティ、信頼性、及び堅牢性にリスクが生じる可能性が高くなり、影響を受けるデータの重要度によっては、GCP 査察官は CHMP に対して、MAAs でそのデータを使用しないよう勧告する場合がある。</p> <p>本通知では、適格性評価 (qualification) という用語は、システム機能の検証 (verification) という意味で用いる。バリデーションという用語は、設計から、システムの運転停止 (decommission) 又は新しいシステムへの移行に至るまで、コンピュータ化システムに要求される仕様が一貫して満たされることを確立し、文書化するプロセス (ICH E6(R2) section 1.65)、すなわち訓練を受けたユーザによって、定義された仕様と定義された手順 (SOP) に従って運用される、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文書 (又は文書資料へのアクセス) の欠如)

<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及び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。というのは、査察時にコンピュータ化されたデータ収集ツール/ソフトウェアに要求される、適格性評価及びバリデーション活動に関する適切な文書資料を提供できない治験依頼者がいたためである。</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>The sponsor is ultimately responsible for the validation of the computerised system and for providing adequate documented evidence on the validation process.</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>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>治験で使用されるコンピュータ化システムは、治験依頼者が構築することもできるが、通常はソフトウェア使用ライセンスに基づいて、又は購入したサービスの一部としてベンダから調達される。これには、例えば、治験固有のビルド、治験データのホスティングなどが含まれる。そのため、適格性評価活動は、ベンダ、治験依頼者、又は〔ベンダと治験依頼者の〕共同作業によって実施される。</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を実施し、バリデーションプロセスに関する適切な文書化された証拠を提供する最終的な責任を負う。</p> <p>治験依頼者は、誰がこれらの活動を行ったかに関係なく、求められたコンピュータ化システムの適格性評価及びバリデーションに関連する文書資料へのアクセスを、EU/EEA 当局の GCP 査察官に提供できなければならない。</p> <p>ベンダが実施した適格性評価活動をアセスメントし、適切と判断された場合、治験依頼者はベンダが提供する適格性評価の文書資料に依拠することができる。ただし、文書化されたリスクアセスメント結果によっては追加の適格性評価（及びバリデーション）活動を実行しなければならない場合もある。治験依頼者がベンダの適格性評価文書に依拠するための条件は、EMA の Web サイトで公開されている適格性評価の文書資料に関する期待に関する Q&A #9 <small>【訳注】</small>に記載されている： https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp</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最初から最後まで自分たちで適格性評価することを選択した場合、自分たちでシステムの適切な適格性評価を実施するために、確実にベンダのシステム要求仕様にアクセスできるようにする必要があります。さもなければ、治験依頼者は、組み込まれたシステム機能の全容を把握できなくなり、その結果、データに未知の影響を与える未知の機能/アクションのリスクを負うことになる。適格性評価及びバリデーション活動は、システムの有効なバージョンと構成設定を考慮しつつ、最初にシステムが構築されたときのすべての要求仕様とすべてのアップデートに基づいて実施する必要があります。</p> <p>【訳注：上記「Q&A #9」の和訳については https://bunzen.co.jp/library/ 参照】</p>
--	--

Insufficient contractual arrangements: (契約上の取り決めが不十分)

<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>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>治験依頼者とベンダとの間で交わされる、適格性評価及びバリデーションに関する取り決めを文書化するために、明確な書面による契約を締結する必要があります。治験依頼者は、治験の実施、最終データ、及び MAA をサポートするために提出されるデータが関連法に準拠していることを確実にする責任を負う。</p> <p>GCP IWG は、治験で使用される電子システムを提供するベンダとの契約上の取り決めを交わす際に留意すべき、落とし穴ともいえるべき事項について Q&A #8【訳注】を公開した:</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>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>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>特定の MAA の枠組みでは、IT ベンダが契約下で治験依頼者の義務/活動を引き受けている場合、及び（又は）治験依頼者とベンダ間の契約にベンダが遂行する義務/機能の査察/監査に関する条項が含まれている場合、IT ベンダは査察を受ける可能性がある。</p> <p>Directive 2001/20/EC の Article 2 (l) 及び Regulation (EU) No 536/2014 の Article 2.31 では、査察官は、治験固有の関連文書資料を持つ第三者を査察することができること、と定めている。汎用ソフトウェア（治験固有の機能／特徴のないソフトウェア）の適格性評価の文書資料は必ずしもこの範疇に入らないため、治験依頼者は、そのような活動をベンダに委任する場合（すなわち治験依頼者がシステム要求仕様、テスト文書資料等の文書資料をベンダに依拠している場合）、GCP 査察官が〔それらの資料に〕確実にアクセスできるようにする必要がある。</p> <p>バリデーション状態が確認されていない、又はシステムバリデーションに関する適切な文書資料を GCP 査察官に提供できないようなコンピュータ化システムを治験に使用す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>例えば、ベンダが、上記（システム要件仕様へのアクセス、事前適格性評価、GCP 査察官のアクセス等）及び Q&A # 8 に記載される妥当な方策の提供を拒むために適切な契約を締結できない場合、<u>そのようなベンダのシステムは治験で使用してはならない。</u>いかに多くの治験依頼者がそのシステムを利用中又は利用済みであろうと、いかに長年にわたってシステムが市場に流通していようと、関係ない。なぜならば、監査者や GCP 査察官へのアクセスが許可されなかったり、潜在的な重大な違反がベンダから適切にエスカレーションされない場合、重大な GCP 違反、及びデータのインテグリティ、信頼性、及び堅牢性に対するリスクがあったとしても気付かれないまま放置される可能性があるからである。</p>
---	--