

管理番号: BZLib-108
改訂番号: 3
名称: **Q&A: Good clinical practice (GCP) #8 / #9 / #12**
ページ数: 全 23ページ



Q&A: Good clinical practice (GCP)

Table of contents

- [Investigational medicinal products \(IMPs\) in bioavailability and bioequivalence trials](#)
- [GCP matters](#)
- [Expectations of European Union \(EU\) competent authorities on the use of electronic trial master files](#)
- [Records of study subject data relating to clinical trials](#)

The European Medicines Agency (EMA) provides guidance in forms of questions and answers (Q&As) on good clinical practice (GCP), as discussed and agreed by the GCP Inspectors Working Group.

Update: EMA has published a notice for clinical trial sponsors to highlight the requirements for the **qualification and validation of computerised systems** used for managing clinical trial data. This is based on inspection findings and taking into account implications on the integrity, reliability, robustness and acceptability of data in marketing authorisation applications:

-  [Notice to sponsors on validation and qualification of computerised systems used in clinical trials](#)

In line with this notice, EMA has also updated [questions 8 and 9](#) on this page, which provide further related guidance on computerised systems.

[Expand all](#)

[Collapse all](#)

株式会社文善

改3 2022年2月24日



管理番号: BZLib-108

改訂番号: 3

名称: **Q&A: Good clinical practice (GCP) #8 / #9 / #12**

ページ数: 全 23ページ

【注記】

本書は、EMA が発行した英語原文 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice/qa-good-clinical-practice-gcp>) の Q&A #8 及び #9, #12 のみ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

8. What are the pitfalls to be aware of regarding contractual arrangements with vendors for electronic systems in connection with clinical trials? Rev. April 2020	1
Status of contracts.....	3
Distribution of tasks.....	4
Standards to be followed	5
Audits and inspections.....	6
Serious breaches	6
Compliance with the protocol.....	7
Output	7
Exemptions	9
Qualification and validation particulars.....	9
9. What is the level of validation/qualification needed to be performed by a sponsor when using an electronic system previously qualified by a provider? What documentation is required to be available for inspections? Rev. April 2020	11
12. What are the expectations for the inspection readiness of trial master file?.....	18



8. What are the pitfalls to be aware of regarding contractual arrangements with vendors for electronic systems in connection with clinical trials? Rev. April 2020

ベンダとの治験に係る電子システムについての契約上の取り決めで意識しておくべき、陥りやすい問題は何か？ 2020年4月改訂

<p>Sponsors contract out an increasing number of tasks in <u>clinical trials</u>. According to Art 7(1) of Directive 2005/28/EC and Art 71 of the <u>Clinical Trials Regulation</u> (EU 536/2014), any sponsor may delegate any of his trial-related tasks/functions to an individual, company, institution or organization. Nevertheless, where tasks/functions are delegated to third-party, the sponsor remains ultimately responsible for ensuring that the conduct of the trials and the final data generated by those trials comply with the requirements of Regulation (EU) 536/2014 as well as with those of Directive 2001/83/EC in the case of a marketing authorization application. This applies in particular to the safety of the subjects and the reliability and robustness of the data generated in the <u>clinical trial</u>.</p>	<p>治験依頼者が外部委託する治験のタスクは増えている。Directive 2005/28/EC の Art 7(1)及び Clinical Trials Regulation (EU 536/2014)の Art 71 では、治験依頼者は、治験に関するいかなるタスク/機能も個人、会社、機関、又は組織に委託することができるとしている。</p> <p>しかしながら、MAA の場合、タスク/機能が第三者に委託されたとしても、治験依頼者は、治験の実施及び治験により生成された最終的なデータが Regulation (EU) 536/2014 及び Directive 2001/83/EC の要件に適合させる最終責任を持つ。このことは特に被験者の安全、及び治験で生成されるデータの信頼性・堅牢性について言える。</p> <p>【訳注】下線は原文の通り表記した。</p>
<p>Any trial-related tasks/functions that are delegated to a third party should be specified in a written contract and made clear between the sponsor, third party and when relevant, with the investigator (e.g. responsibilities regarding safety reporting, see Q&A 5.4 in Q&A for <u>Clinical Trials</u> regulation).</p>	<p>第三者に委託された治験に関するタスク/機能は、契約書に明記され、治験依頼者と第三者、また場合によっては治験責任医師の間で明確にしておく必要がある。（〔治験責任医師が関与する〕例としては、安全性報告に関する責任がある。Q&A for <u>Clinical Trials</u> regulation の Q&A 5.4 参照）</p>

<p>Sponsors typically lack sufficient internal knowledge or resources to develop and/or manage the electronic systems used in <u>clinical trials</u>, such as systems used for randomisation and <u>investigational medicinal product (IMP) distribution management/accountability (Interactive Response Technology (IRT)) and/or clinical trial data capture (eCRF and ePRO systems)</u>. Therefore, very often, sponsors delegate related tasks to third parties. In these cases, sponsors remain responsible to conduct the trial in compliance with the protocol and with principles of <u>good clinical practice (Clinical Trials Regulation Art 47, ICH E6(R2) section 5.2.1)</u>.</p>	<p>一般的に、治験依頼者は、<u>治験</u>に用いる（無作為割付、<u>治験薬(IMP)配送/管理 (IRT)</u>、eCRF や ePRO）等の電子システムを開発及び（又は）管理するための十分な知識やリソースを社内には持たない。従って、ほとんどの場合、治験依頼者は関連するタスクを第三者に委託することになる。そのような場合であっても、治験依頼者は、<u>治験実施計画書及び GCP</u>の原則に従って治験を実施する責任を持つ（<u>Clinical Trials Regulation Art 47, ICH E6(R2) section 5.2.1</u>）。</p>
<p>During <u>good clinical practice (GCP) inspections</u> of commercial as well as academic trials, an increasing amount of deviations from GCP standards have been identified by the inspectors in view of sub-standard contractual arrangements and related procedures. The aim of this Q&A therefore is to highlight aspects with increased frequency of deviations during GCP inspections, which therefore should be prevented by improved contracts between sponsor and vendors of IT systems.</p>	<p>商業的及び学術的な臨床研究の <u>GCP 査察</u>において、お粗末な契約上の取り決めや関連手順が GCP 基準から逸脱しているという指摘をすることが増えてきている。従って、本 Q&A は、GCP 査察で頻繁に指摘されるようになってきた逸脱に着目することで、治験依頼者と IT システムベンダとの契約の改善につなげ、そういった逸脱を防止することを目的とする。</p>
<p>Special consideration should be given on relevant training and quality systems. Experience suggests that vendors accepting tasks regarding electronic systems are frequently knowledgeable about IT systems and sometimes data protection legislation, but not necessarily on <u>ICH E6(R2) requirements</u>, quality systems, etc.</p>	<p>特にトレーニング及び品質システムに留意する必要がある。経験的に、電子システムに係るタスクを引き受けるベンダの多くは、IT システムについて熟知しており、またデータ保護法について知識を持つ場合があるものの、<u>ICH E6(R2)</u>、品質システム等の要件に関する知識があるとは限らない。</p>

<p>This Q&A should be read together with Q&A #2, which contains more general considerations on how contracting should be addressed, and with the Notice to sponsors regarding computerised systems, published on the EMA website in the GCP Q&As section. The examples of deviations are described as bullet points under the following headings: status of contracts, distribution of delegated tasks, standards to be followed, audits and inspections, serious breaches, compliance with the protocol, output and exemptions.</p>	<p>本 Q&A は、一般的な契約について述べた Q&A #2、及び EMA ウェブサイトの Q&As section で公開されている治験依頼者向けのコンピュータ化システムに関する通知と併せ読むとよい。逸脱の例は以下の見出しの下に箇条書きで挙げる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 契約の状態 ● 委託したタスクの分担 ● 従うべき基準 ● 監査及び査察 ● 深刻な違反 ● 治験実施計画書の順守 ● アウトプット ● 除外事項 <p>【訳注】上記「治験依頼者向けのコンピュータ化システムに関する通知」の和訳については https://bunzen.co.jp/library/ 参照のこと。</p>
--	--

Status of contracts

契約の状態

<p>The following contract-related issues have been identified by GCP inspectors in the context of <u>clinical trial</u> inspections:</p>	<p>治験に関する GCP 査察で発見された契約に関する問題を以下に示す。</p>
<p>Missing contracts or only draft contracts in place.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Contracts that were not in place at the time when the delegated tasks were initiated. ● Contracts that were not maintained/updated. ● Contracts that were expired and had not been renewed as appropriate. 	<p>契約書が無い、又は契約書がドラフトのままである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 契約が無い状態で、委託されたタスクが開始された。 ● 契約書が維持/更新されていなかった。 ● 契約書の有効期間が過ぎたまま、適切に更改されていなかった。



Distribution of tasks

タスクの分担

<p>Due diligence should be exercised from the sponsor to ensure that the distribution of tasks is clearly documented and agreed by the vendor, and that each party has the control and access to the data and information that their legal responsibilities require. GCP inspectors have observed a lack of clarity with regards to:</p>	<p>治験依頼者は、注意義務に基づき、タスクの配分を明確に文書化し、ベンダと合意すること。また、各当事者が法的責任を果たすために必要なデータ・情報に対するアクセス・コントロールを、各当事者に持たせるようにすること。GCP 査察の指摘事項で、契約が不明確であった例を以下に挙げる。</p>
<ul style="list-style-type: none"> • which tasks were defined in the contract (tasks are sometimes partially described or not described at all); • which party is responsible for carrying out certain task(s) regarding generating, maintaining and archiving the relevant sections of the Trial Master File (TMF): emails, meeting minutes, system documentation such as trial-specific validation documents including documentation for user acceptance testing, specific codings, SOPs, etc.); Inspectors have seen incomplete documentation provided to the sponsor or documents that have been lost due to a lack of clarity concerning the duty of document retention; • details concerning the retention and sponsor access to non-trial-specific documentation; for example, software/system validation documents, vendor SOPs, training records, issues log/resolutions in helpdesk/IT ticket system, etc.; 	<ul style="list-style-type: none"> • 契約で定義されるタスク [が不明確]。(タスクの一部のみ記載される場合もあるし、全く記載されない場合もある) • TMF の一部 (電子メール、議事録、ユーザ受入テスト資料、コーディング、SOP 等の治験固有のバリデーション資料システム資料) の作成、維持、アーカイブといったタスクについてどちらが実施する責任を持つのか [が不明確]。 査察で見つかった例では、治験依頼者に対して不完全な資料が提出されていた。また、文書保管義務について不明確だったために文書が紛失していた。 • 治験固有ではない資料の保管、及び治験依頼者による [治験固有ではない資料への] アクセス [が不明確]。例えば、ソフトウェア/システムバリデーション文書、ベンダの SOP、教育記録、ヘルプデスク/IT チケットシステムのイッシュログ/処置結果等。

<ul style="list-style-type: none"> investigator’s control of their data and ownership of the data; location of data storage and control of this, for example use of cloud solutions; addressing potential system “down-time” and the preparation of contingency plans. The possibility of sub-contracting by the vendor is not always defined, including how the sponsor maintains oversight of contracted activities. The <u>clinical trial</u> applications are frequently incomplete regarding information on contracting out electronic data capture and/or randomisation. 	<ul style="list-style-type: none"> 治験責任医師のデータに対する治験責任医師によるコントロールとデータのオーナーシップ [が不明確]。 データ格納場所とそのコントロール [が不明確]。(例：クラウドソリューションの利用) 起こりうるシステムのダウンタイムとコンティンジェンシ計画の準備 [が不明確]。 ベンダからの再委託の可否、また再委託する場合、治験依頼者はどのように契約された活動を監督するのか、が定義されているとは限らない。 治験の申請では多くの場合、電子データ収集及び（又は）無作為割付を、契約により委託したという情報が不完全である。
---	---

Standards to be followed

従うべき基準

<p>The following issues have been observed by GCP inspectors regarding certain standards to be adhered to by the vendor.</p>	<p>ベンダが順守すべき基準について、査察官が指摘した問題を以下に示す。</p>
<ul style="list-style-type: none"> It is unclear/not mentioned according to which standard the vendor will conduct its delegated sponsors’ tasks, e.g. current legislation, <u>ICH E6(R2)</u>, etc. Some vendors are more focused on data protection legislation than <u>ICH E6(R2)</u>, which is reflected in standard contracts. 	<ul style="list-style-type: none"> ベンダが委託された「治験依頼者のタスク」をどの基準（例：法律、<u>ICH E6(R2)</u>等）に従って実施するのかが明確でない/記載されていない。 ベンダの中にはデータ保護法を <u>ICH E6(R2)</u> より重視し、標準契約にそのように記載している。
<p>When the vendor fails to formally agree to comply with the applicable national and EU legislation related to the conduct of <u>clinical trials</u>, as well as with <u>ICH E6(R2)</u> requirements, the sponsor should consider whether the use of the vendor is appropriate for the <u>clinical trial</u>.</p>	<p>ベンダが、<u>治験</u>の実施に関する各国及びEUの法律、及び <u>ICH E6(R2)</u>の要件に従うことを正式に合意しない場合、治験依頼者は<u>治験</u>にそのベンダを使うことが適切か考える必要がある。</p>



Audits and inspections

監査及び査察

<p>It is sometimes not stated that the sponsor should have access to conduct audits at the vendor site and that the vendor site could be subject to inspections (by national and international authorities) and shall accept these. In addition, it needs to be specified that vendors shall provide necessary documentation (e.g. qualification documentation prepared by the vendor in relation to the system) when requested during a GCP audit/inspection process.</p>	<p>契約に以下が記載されていないことがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験依頼者がベンダ施設を監査することができること。 ベンダ施設が（その国、及び海外当局の）査察の対象となることがあり、ベンダはそれを受け入れなければならないこと。 <p>さらに、GCP 監査/査察中に要求されたとき、ベンダは（システムに関するベンダの適格性評価資料等）必要な資料を提示しなければならないことも明記しておく必要がある。</p>
--	---

Serious breaches

深刻な違反

<p>Reporting of “serious breaches” of GCP/Trial Protocol is already a legal requirement in certain Member States.</p> <p>Once the Clinical Trial Regulation (EU) No 536/2014 will apply, under Art 52 this requirement will become applicable in all Member States, and the EU portal is currently being set up to handle future notification of serious breaches in accordance with the new Regulation.</p>	<p>いくつかの加盟国はすでに GCP/治験実施計画書に対する深刻な違反について報告することを義務付けている。</p> <p>Clinical Trial Regulation (EU) No 536/2014 が適用されれば、Art 52 のもとすべての加盟国にこの要件が適用されるようになる。新しい Regulation にしたがって、深刻な違反についての通知を取り扱う EU ポータルが現在立ち上げているところである。</p>
<p>It is frequently not specified in the contract that the vendor should report potential serious breaches to the sponsor (for assessment and onward reporting) and reporting timescales for such reports are missing.</p>	<p>ベンダが潜在的に深刻な違反を治験依頼者に報告すること（評価及びその後の報告）を契約書で定めていないことが多い。</p>

Compliance with the protocol

治験実施計画書の順守

<p>The protocol is part of specification for IRT/eCRF builds and therefore should be consistent with the protocol approved by the <u>regulatory authority</u> and given a favourable opinion by the independent ethics committee.</p> <p>Some contracts reviewed had inconsistencies between the protocol and the wording of the contract.</p> <p>Examples have also been seen where contracts referred to the version of the protocol applicable when the contract was signed, however there was no contractual requirement to cover the vendor obtaining any subsequent changes. There is a risk that the vendor could implement changes to the electronic system based on protocol amendments sent by the sponsor that have not been approved by the CA and REC. The contract or the vendor procedures should address how this would be prevented.</p>	<p>治験実施計画書は、IRT/eCRF を構築する際の仕様の一部となるため、<u>規制当局</u>により承認された治験実施計画書と一貫している必要があり、独立した倫理委員会からも好意的な意見をもらう必要がある。</p> <p>いくつかの契約書をレビューしたところ、治験実施計画書と契約書の文言に乖離が見られた。また、契約書において、適用される治験実施計画書の契約署名時のバージョンを参照しているものの、ベンダがその後の改訂版を入手するという要件が含まれていない、という例も見られた。〔このような場合〕所轄官庁及び倫理審査委員会により承認されていない治験実施計画書改訂版を治験依頼者がベンダに送付し、ベンダがそれに基づいて電子システムを変更してしまうリスクがある。契約書又はベンダの手順によりこのようなことが起きないように対応すべきである。</p>
---	--

Output

アウトプット

<p>In terms of output generated from the <u>clinical trial</u>, the following observations have been made by GCP inspectors:</p>	<p>治験により生成されるアウトプットに関する以下のような指摘事項が GCP 査察で見ついている。</p>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> ● Information is often missing about agreed output during and after the trial. Output that in some cases has not been provided to the sponsor includes: metadata, specific types of queries, audit trails on CRF data, history and status of changes to users and their access rights, description of format for delivery of the complete database to sponsors, delivery to investigators, TMF delivery, etc. On several occasions it has been seen during inspections that pdf flat files have been delivered (e.g. the audit trails), which did not facilitate the production of a dataset that could be needed in an inspection. ● Arrangements about decommissioning of the database are not always clear, including the possibility to restore the database to its full functionality for instance for inspection purposes. This has resulted in a difference in how the system can be inspected if it occurred during the live phase of the trial compared to when the trial ended (for example, obtain access to the audit trial and exports of it as datasets). ● Arrangements to ensure an independent investigator copy of the data and to revoke investigator access to data were frequently not described. 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験中及び治験後に合意されたアウトプットについての情報が欠けていることが多い。治験依頼者に提供されなかったアウトプットの例には次のものがある。 <ul style="list-style-type: none"> ◇ メタデータ ◇ 特定の種類のクエリ ◇ CRF データに関する監査証跡 ◇ ユーザ及びアクセス権の変更履歴・状態 ◇ 完全なデータベースの治験依頼者への送付、治験責任医師への送付、TMF の送付、等におけるフォーマットの記述 ● 査察時に、監査証跡などが PDF ファイルを受け取っている例を時折見るが、PDF ファイルでは査察時に必要なデータセットを作成することができない。 ● データベースの退役に関する取り決め（査察対応のために完全に機能するようデータベースを復元する取り決め）が明確になっていないことが多い。事象が治験実施中に起きたのか、治験が終わってから起きたのか、によりシステムの査察方法が変わったことがあった。（例えば、監査証跡にアクセスするためにデータセットとしてエクスポートしてもらう等） ● 治験責任医師向けの独立したデータコピーの保証、及びデータへの治験責任医師のアクセス取り消しに関する取り決め〔が不明確〕。
--	--

Exemptions

除外事項

<p>It is important to be aware of any exemptions in the contract regarding specific functionalities of the data collection system.</p> <p>For example, contracts stating, that a data collection system cannot be used in the handling of e.g. serious <u>adverse events</u>, although the same system was actually used for exactly that purpose (i.e. automatically generating emails to safety departments, etc.) have also been noted by the GCP inspectors.</p> <p>Amendment - April 2020</p>	<p>データ収集システムの特定の機能について、契約の除外事項に注意することは重要である。</p> <p>例えば、GCP 査察で見つかった例では、契約書で「データ収集システムは重大有害事象の取り扱いに用いることはできない」と記載されていたものの、そのシステムは実際にまさにその目的（すなわち、自動的に安全性部署への電子メールを生成する、等）で利用されていた。</p> <p>改訂 - 2020 年 4 月</p>
--	---

Qualification and validation particulars

適格性評価/バリデーションについての詳細

<p>On the basis of recent GCP inspection findings, inspectors would like to reiterate that sponsors should contractually ensure:</p>	<p>最近の GCP 査察における指摘事項を踏まえ、治験依頼者が契約において以下を確実にするよう強調したい。</p>
<ul style="list-style-type: none"> • That all tasks relating to a <u>clinical trial</u> and/or tasks relating to the qualification and validation of a system are clearly described, including which party holds documentation for which activities. • That sponsor pre-qualification audits or other on-site pre-qualification activities and later audits of the IT vendor can take place. It should also be ensured that these audits and/or other on-site pre-qualification activities are performed with a sufficient amount of time and that sufficiently in-depth review of the vendor qualification documentation is performed in order to establish the qualification and validation status of a system. 	<ul style="list-style-type: none"> • 治験に係るすべてのタスク、及び（又は）システムの適格性評価/バリデーションに係るタスクを明確に記載すること。その際、どちら側がどの活動に関する資料を保持するかも定めておくこと。 • 治験依頼者による、IT ベンダへの事前適格性評価監査又は他の事前適格性評価活動、及びその後の監査を実施できるように定めておくこと。これらの監査及び（又は）オンサイトの事前適格性評価活動は十分な時間をかけ、ベンダの適格性評価の資料を十分に深くレビューし、システムの適格性評価/バリデーションの実施状況を立証すること。



<ul style="list-style-type: none"> • That GCP inspections can take place at the vendor in case the vendor is performing services for the sponsor, when the sponsor has relied fully or partly on the vendor to perform the qualification activities and when it was established during the inspection of the sponsor that part of the documentation can only be verified by inspection of the vendor. • That any qualification documentation prepared by the vendor in relation to the system should be available for inspection. • That the sponsor has access to the vendor's system requirement specifications, if the sponsor chose to perform all qualification activities themselves and/or if the vendor does not agree to undertake qualification activities for the sponsor. In case the sponsor retains the full duty/function for the qualification and validation of the software, the sponsor should possess all the necessary information and documentation upfront to be able to carry out this task. • That the vendor should escalate any potential serious breaches to the sponsor in a timely manner, including security breaches that they become aware of (e.g. by notification from other sponsors using the same system), if they could have any impact on the data integrity, reliability and robustness and on the safety and rights of the trial subjects. 	<ul style="list-style-type: none"> • ベンダに対して GCP 査察が実施できるように〔契約で〕定めておくこと。これは、ベンダが治験依頼者にサービスを提供し、適格性評価活動を全面的又は部分的にベンダに依存している場合で、かつ治験依頼者への査察で資料の一部を検証するためにベンダへの査察が不可欠と判断されるような場合に備えるためである。 • ベンダの準備したシステムの適格性評価資料を査察時に提示できるように〔契約で〕定めておくこと。 • 治験依頼者がすべての適格性評価活動を自分たちで実施することにした場合、及び（又は）ベンダが治験依頼者の代わりに適格性評価活動を実施することを拒んだ場合、治験依頼者は、ベンダのシステム要求仕様書にアクセスできるように〔契約で〕定めておくこと。治験依頼者が当該ソフトウェアの適格性評価/バリデーションを行う義務/機能を全面的に負う場合、治験依頼者は、タスクを遂行するために必要なすべての情報と資料を最初から保有しておく必要がある。 • いかなる潜在的な重大な違反も、それがデータのインテグリティ、信頼性、堅牢性、及び被験者の安全、権利に少しでも影響を与えるものであれば、ベンダから治験依頼者にタイムリにエスカレートするように〔契約で〕定めておくこと。（同じシステムを使っている他の治験依頼者から連絡を受けた等により）発見されたセキュリティ違反も含まれる。
--	---

9. What is the level of validation/qualification needed to be performed by a sponsor when using an electronic system previously qualified by a provider? What documentation is required to be available for inspections? Rev. April 2020

プロバイダにより適格性評価済みの電子システムを利用する場合、治験依頼者が実施するバリデーション/適格性評価のレベルはどのようなものであるべきか？査察においてどのような資料を用意しておけばよいか？ 改訂 2020年4月

<p>This Q&A should be read in conjunction with the 'Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials' - EMA/INS/GCP/454280/2010 and any further updates of this guidance. The Q&A aims to address the situation in which a sponsor is using a system (as intended) from a vendor, including the built-in possibilities for configuration. Further useful guidance can be found also in the notice to sponsors regarding computerised systems, published on the EMA website in the GCP Q&As section.</p>	<p>本 Q&A は Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials' - EMA/INS/GCP/454280/2010 及び 同ガイダンスに対する改訂版と一緒に併せ読むべきである。本 Q&A は、治験依頼者が、ベンダから入手したシステムを（意図通りに）利用する（コンフィギュレーションを行う場合も含む）状況について答えを示すものである。他の有用なガイダンスとして、EMA ウェブサイトの Q&As section で公開されている治験依頼者向けのコンピュータ化システムに関する通知も参照されたい。</p> <p>【訳注】上記「治験依頼者向けのコンピュータ化システムに関する通知」の和訳については https://bunzen.co.jp/library/ 参照のこと。</p>
<p>The system in question may be a system validated by the supplier, but installed at the sponsor, or a system provided as software-as-a-service (SaaS or cloud solution). Different requirements will apply in cases when the sponsor is changing/adding functionalities to the system.</p>	<p>ここで、システムとは、サプライヤによりバリデートされ、治験依頼者のところでインストールされるシステム、又は software-as-a-service (SaaS 又はクラウドソリューション) として提供されるシステムを意味する。</p> <p>システムに対して治験依頼者が機能を変更・追加するような場合、〔本 Q&A とは〕別の要件が適用される。</p>



<p>Today, in <u>clinical trial</u> settings, the use of electronic systems, e.g. for data collection, data management, safety data collection and evaluation, treatment allocation and trial management has proved to be more the standard than the exception. A considerable number of electronic Case Report Forms and applications for e.g. collecting Patient Related Outcomes or Clinical Outcome Assessments are provided by, or purchased from, vendors and are customized to varying degrees. GCP inspectors receive an increasing amount of questions from sponsors and deviations are given during GCP inspections regarding the level of validation/qualification needed to be performed by a sponsor when using a system that has already been (or is supposed to have been) validated by the supplier.</p>	<p>治験において、〔治験〕データ収集、データ管理、安全性データ収集・評価、割付、治験管理等の電子システムを用いることは、最近では例外というよりも標準となってきた。非常に多くの eCRF や PRO 又は COA 等を収集するアプリケーションがベンダから提供・購入され、様々な程度でカスタマイズされている。サプライヤによりバリデート済みの（又はバリデート済みとされている）システムを用いる際に治験依頼者が実施すべきバリデーション/適格性評価のレベルに関して、GCP 査察官が治験依頼者から受ける質問の数も、GCP 査察において指摘される逸脱の数も増えてきている。</p>
<p>According to <u>ICH E6(R2)</u>, sections 5.2.1 and 5.5.3.a, respectively, “the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor” and “the sponsor should ensure and document that the electronic data processing system(s) conforms to the sponsors established requirements for completeness, accuracy, reliability, and consistent intended performance (i.e. validation).”</p>	<p><u>ICH E6(R2)</u>の section 5.2.1、section 5.5.3.a では、それぞれ「治験データの品質及びインテグリティについての最終責任は常に治験依頼者にある」、「治験依頼者は電子データ処理システムが、治験依頼者の確立した完全性、正確性、信頼性、一貫した意図した動作（すなわちバリデーション）についての要求事項に適合することを確実にする必要がある。」としている。</p>
<p>According to <u>ICH E6(R2)</u>, section 1.65., validation of computerised systems is “a 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.”</p>	<p><u>ICH E6(R2)</u>の section 1.65 では「コンピュータ化システムバリデーション」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ことを確立し、文書化するプロセス」としている。</p>



<p>Furthermore, it is specified that the approach to validation should be based on a risk assessment that takes into consideration the intended use of the system and the potential of the system to affect human subject protection and reliability of trial results. This risk-based approach should be informed by the following guidance given. The risk assessment should be justified by the sponsor and documented.</p>	<p>また、バリデーションのアプローチは以下を考慮に入れた、リスクアセスメントに基づくべきであると記載されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● システムの意図された利用方法、及び ● 患者の保護と治験結果の信頼性に対するシステムの潜在的な影響 <p>以下に示すガイダンスでもこのリスクベースアプローチを踏まえている。治験依頼者は、リスクアセスメント結果が適切であることを評価し、文書に記録すべきである。</p>
<p>The sponsor is ultimately responsible for the validation of the <u>clinical trial</u> processes, which is supported by electronic systems and for providing sufficiently documented evidence to GCP inspectors on the validation process and the qualification of the electronic systems.</p>	<p>治験依頼者は、電子システムを用いた治験プロセスのバリデーションに最終責任を持つ。またバリデーションプロセス及び電子システムの適格性評価について十分に文書化された証拠を GCP 査察官に提示する最終責任を持つ。</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/validation activities based on a documented risk assessment.</p>	<p>ベンダによる適格性評価活動を適切であると評価している場合、治験依頼者はベンダから提供された適格性評価の資料を利用してもよい。ただし、治験依頼者は、文書化されたリスクアセスメントに従って、追加的な適格性評価/バリデーション活動を実施する必要があるかもしれない。</p>
<p>The conditions for a sponsor to use the vendor's qualification documentation include, but are not limited to, the following:</p>	<p>治験依頼者がベンダの適格性評価資料を利用するための条件には以下が含まれる（以下に限定されるわけではない）</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● the sponsor has a thorough knowledge about the vendor's quality system and qualification activities, which will usually be obtained through an in-depth assessment/audit; 	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験依頼者がベンダの品質システム及び適格性評価活動についての深い知識（これは通常、詳細なアセスメント/監査により得られる）を有していること。
<ul style="list-style-type: none"> ● an assessment/audit has been performed by qualified staff, with sufficient time spent on the activities and with cooperation from the vendor; 	<ul style="list-style-type: none"> ● アセスメント/監査は、適格なスタッフが実施し、十分な時間を取り、ベンダの協力を得ていること。



<ul style="list-style-type: none"> an assessment/audit has gone sufficiently deep into the activities and that a suitable number of examples for relevant activities have been looked at (and documented); 	<ul style="list-style-type: none"> アセスメント/監査において、各活動の詳細を十分に調べ、その活動について適切な数の実施例を見ている（記録している）こと。
<ul style="list-style-type: none"> the assessment/audit report determined the vendor's qualification documentation to be satisfactory or that shortcomings can be mitigated by the sponsor- e.g. that the sponsor is performing part of the qualification; 	<ul style="list-style-type: none"> アセスメント/監査の報告では、以下が結論づけられていること。 <ul style="list-style-type: none"> ◇ ベンダの適格性評価資料が満足できるものである、又は ◇ 治験依頼者が問題をカバーできる（治験依頼者が適格性評価の一部を実施する等）。
<ul style="list-style-type: none"> the sponsor, or when applicable the clinical research organization (CRO) performing these activities for the sponsor, has detailed knowledge about the qualification documentation and can navigate in it and explain the activities as if they had performed the activities themselves; 	<ul style="list-style-type: none"> 治験依頼者、又は場合によってはこれらの活動を治験依頼者の代わりに実施する CRO は、適格性評価資料についての詳細な知識を持ち、資料の構成を理解し、あたかも自分たちで実施したように活動を説明できるようにしておくこと。
<ul style="list-style-type: none"> when required during a GCP inspection, the qualification documentation is made available to the inspectors in a timely manner irrespective of whether it is provided by the sponsor, CRO or the vendor. 	<ul style="list-style-type: none"> GCP 査察時に適格性評価資料を要求されたときは、それが治験依頼者、CRO、ベンダのいずれにより提供されたものであれ、査察官にタイムリに提示できるようにしておくこと。



<ul style="list-style-type: none"> • both the sponsor and the vendor establish full configuration management for qualification and production environments as well as establish that the sponsor can fully account for any differences between the vendor's validation environment and the sponsor's production environment; subsequently, the sponsor should justify any differences that are considered insignificant. If not, the qualification effort potentially does not justify the use of the system. • the sponsor performed an Installation Qualification (IQ)/Performance Qualification (PQ) of a system that depends on trained users. 	<ul style="list-style-type: none"> • 治験依頼者及びベンダの両方でテスト環境と本番環境の完全な構成管理を確立していること。また治験依頼者は、ベンダのバリデーション実施環境と治験依頼者の本番環境の差異について完全に説明できるようにしておくこと。重要でないと考えた差異であっても、説明できるようにしておく必要がある。さもなければ、その適格性評価活動は、システムを利用することを裏付けることができるとはいえない。 • 治験依頼者が IQ/PQ を実施していること。これには教育されたユーザが必要である。
<p>Sponsors and vendors should be aware that if the electronic systems are used for generating/handling relevant <u>clinical trial</u> data or to maintain control and oversight of <u>clinical trial</u> processes, documentation regarding the qualification process and any other relevant documentation on the electronic system maintained at the sponsor level, as well as on the vendor level, and it is the sponsor's responsibility to ensure that these documents are available for inspections by Member States GCP inspectors.</p>	<p>治験依頼者とベンダは、以下を理解しておく必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 電子システムを、治験に関係するデータを生成/管理するため、又は治験のコントロール・監督を維持するために利用するのであれば、適格性評価プロセス及び電子システムに関連する資料が、治験依頼者のレベル及びベンダのレベルで維持管理されること。 • これらの文書が加盟国の GCP 査察官に提示できるようにすることは治験依頼者の責任であること。

<p>Documentation regarding the validation of processes and qualification of systems is considered essential by GCP inspectors and it is likely to be requested during inspections. This is irrespective of whether the sponsor has contracted out activities related to electronic systems and whether the sponsor chooses to consider as an audit the above-mentioned assessment of vendor systems/processes/documentation. GCP inspectors do not consider the documentation/report of these activities as an audit report that falls under <u>ICH E6(R2)</u>, section 5.19.3d.</p> <p>Amendment - April 2020</p>	<p>GCP 査察官は、プロセスのバリデーション及びシステムの適格性評価に関する資料が、必須文書であると考えており、査察中に要求する可能性が高い。これは、電子システムに関する活動を外部に委託したかどうか、及び治験委託者がベンダ監査時に上記で述べたシステム・プロセス・資料を監査により評価したかどうか、は関係ない。GCP 査察官は、これらの活動の資料/報告書が <u>ICH E6(R2)</u>の section 5.19.3d で述べている監査報告書に該当するとは考えていない。</p> <p>改訂- 2020 年 4 月</p>
<p><i>What should a sponsor do if the sponsor intends to submit an MAA without being able to provide documentation of qualification activities for <u>clinical trial</u> computerised data collection tools/software and access for inspectors is not ensured contractually?</i></p>	<p><i>MAA 申請しようとしている治験依頼者が、コンピュータ化治験データ収集ツールソフトウェアの適格性評価資料を提供できず、かつ契約においても査察官がアクセスできるようになっていない場合、どうすればよいか？</i></p>
<p>In case a sponsor has relied fully or partly on vendor qualification efforts and documentation for any system function, the sponsor should make sure that such documentation is readily available for inspection if requested. Failure to provide access to the documentation is likely to result in critical findings that will impact the acceptability of the <u>clinical trial</u> data.</p>	<p>システム機能についてベンダの適格性評価の実施結果及び資料に全面的又は部分的に依存している場合、治験依頼者は、そのような資料が査察時に要求されたらすぐに提示できるようにしておく必要がある。資料にアクセスできないのであれば、重大な指摘事項となり、治験データの受け入れに影響を与えることとなる。</p>

<p>A sponsor should amend any contract with vendors to ensure availability of qualification documentation. If a vendor is not willing to amend the contract, the sponsor is responsible to demonstrate that the system concerned is in a validated and qualified state. In case a sponsor cannot rely on a vendor to provide documentation, the sponsor has to requalify the system on the basis of their own and of the vendor's system requirement specifications. In case the trial is ongoing, this should be done without delay; if the trial is completed, this should be undertaken prior to the submission of the MAA. A documented risk assessment is required to assess integrity risks to data captured and held by a computer system that was not in a confirmed qualified/validated state following the retrospective qualification/validation activity. Depending on the outcome of the requalification, the sponsor may need to change to a new vendor/system. The required migration of previously captured <u>clinical trial</u> data should be validated. Findings that are the responsibility of the sponsor are still likely to be issued for the lack of documentation and inadequate vendor assessment prior to trial initiation.</p>	<p>治験依頼者は、ベンダとの契約を改訂し、適格性評価資料を提示できるようにする必要がある。ベンダが契約の改訂に応じようとしない場合であっても、治験依頼者は、当該システムがバリデートされ、適格性評価された状態であることを示す責任を持つ。資料を提供するうえでベンダに頼れない場合、治験依頼者は自分たち及びベンダのシステム要求仕様をもとにシステムを適格性評価しなおす必要がある。治験が進行中である場合、〔再適格性評価は〕遅滞なく実施する必要がある。治験が完了している場合、〔再適格性評価を〕MAA申請前に実施する必要がある。回顧的適格性評価/バリデーション活動実施後、文書化されたリスクアセスメントにより、適格性評価/バリデートされた状態であることが確認されていなかったコンピュータシステムにより収集され、保持されていたデータのインテグリティ上のリスクを評価する必要がある。再適格性評価の結果によっては、別のベンダ/システムに変更する必要があるかもしれない。以前に収集された治験データを移行する場合は、移行についてのバリデーションが必要である。〔上記如何にかかわらず〕治験依頼者の責任についての指摘事項として、資料が無く、また治験開始前のベンダアセスメントが適切でなかったことに対する指摘事項が発行される可能性がある。</p>
---	---

12. What are the expectations for the inspection readiness of trial master file?

トライアルマスタファイルの査察についてどのような準備をしておけばよいか？

<p>Sponsors and investigators/institutions should keep the TMF up to date and ensure that it is complete at the end of the trial. The TMF should be readily available and directly accessible, upon request, to the competent authorities of the Member States.</p>	<p>治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関は、TMF を最新の状態に保ち、治験終了時に完全であることを確認する必要がある。TMF は、加盟国の管轄当局が要求した時に、すぐに提供されるとともに、直接アクセスできるようにする必要がある。</p>
<p>Prior to the inspection, the inspector will usually discuss with the sponsor and investigator/ institution the logistics of making the TMF available to the inspectors. A paper TMF (or eTMF stored on media archived elsewhere) or certified copies thereof (paper or electronic) created for and relevant to the inspection should be available for the inspection upon reasonable notice. Access to existing eTMFs (live and archived on servers) would be expected by inspectors to be given promptly (minimal / limited time only required to set up inspector access to the trials requested by the inspectors for the duration of the inspection procedure). The overall TMF index should be provided (in print-out) to inspectors to assist them in locating documents in the TMF.</p>	<p>査察官は通常、TMF を利用できるようにするための段取りを治験依頼者及び治験責任医師/治験実施医療機関と事前に打ち合わせる。合理的な通知を受けたら、査察向けに作成した、又は査察に関連する、紙の TMF (又は他の場所に保管されているメディアに格納された eTMF) 或いは (紙又は電子の) 認証付き複写を査察に利用可能にする必要がある。既に存在している (実機及びサーバに保管された) eTMF へのアクセスを、査察官に対して迅速に (査察期間において要求する治験をアクセスできるように設定するために必要な最小限の/限られた時間内で) 与えることが期待される。TMF 内の文書を探しやすくするよう、査察官に TMF の全体的な索引を (印刷して) 提供する必要がある。</p>

<p>Direct access to the TMF is required. In case of eTMFs, the inspectors should have read-only access to all documents in the eTMF, without any restriction. The inspectors should have access to the entire TMF, which means to the same TMF as used by the staff conducting the trial and be able to see all documents that are in the TMF. Direct access includes all the systems that comprise the TMF as defined by the sponsor; however, the nature of some of these systems, for example those containing data rather than documents and systems that contain centrally held documents (such as SOPs, training records and computer software validation), may require the direct access to be assisted by a representative of the sponsor familiar with the system. The inspectors may decide to request documentation (e.g. reprints, (electronic) copies, screenshots or photos) from the system.</p>	<p>TMF に直接アクセスできることが求められる。eTMF の場合、査察官には eTMF 内のすべての文書に対する読み取り専用アクセスを制限なく与える必要がある。査察官が TMF のすべてにアクセスできるようにする必要がある。つまり、治験を実施するスタッフが使用している TMF にアクセスでき、その TMF にあるすべてのドキュメントを閲覧できること。直接アクセスできる対象には、治験依頼者の定義する TMF を構成するすべてのシステムが含まれる。ただし、例えば文書ではなくデータを含むシステムや〔組織で〕集中的に保持される文書 (SOP、トレーニング記録、CSV 等) を含むシステム等、システムによっては、直接アクセスの際にシステムを使い慣れた治験依頼者の代表者による支援を要求するかもしれない。査察官は、システムから (再印刷、(電子) コピー、スクリーンショット、写真等) による資料を要求する可能性がある。</p>
<p>Organisations should be aware that GCP inspectors may have the right based on national regulations to seize original trial documentation (e.g. where there is a suspected criminal offence). GCP inspectors can always request copies or print outs and can retain some or all of these. The GCP inspectors' expectation is that an eTMF system should at least adequately replicate the functionalities of a paper-based TMF system and provide for suitable document identification, search, prompt retrieval and marking for future reference/copying.</p>	<p>各組織は、GCP 査察官が、国の規制に基づいて、(刑事犯罪の疑いがある場合等) 証拠書類の原本を押収する権利を有する可能性があることに留意すること。GCP 査察官は、いつでもコピーやプリントアウトを要求でき、これらの一部またはすべてを確保できる。</p> <p>GCP 査察官の eTMF システムへの期待は、最低でも紙ベースの TMF でできていたことが適切に実施できることであり、文書の識別、検索、迅速な取得、あとで参照/コピーするためのマーキングを適切に提供されることである。</p>

<p>The eTMF should enable review in an efficient manner and should not take longer to be undertaken than for a paper-based TMF and should enable straightforward navigation and opening of documents permitting searching and browsing (analogous to leafing through a paper-based file). Particular attention should be paid to the following aspects:</p>	<p>eTMF は、効率的なレビューを可能にし、紙ベースの TMF の時よりもレビューに時間がかからないようにし、簡単に文書を探して開けるようにして (紙ベースのファイルをめくるのと同じように) 検索・閲覧できるようにする必要があります。特に次の側面に留意すること。</p>
<ul style="list-style-type: none"> • a folder-display structure in addition to searchable metadata to enable easy identification of TMF sections; • a self-evident naming convention that readily identifies what each folder/file/document is, so inspectors do not have to open numerous documents to locate those they need; • the ability to open more than one document at a time to enable comparison; • the ability to provide access to the same type of document across all studies/product and in case of a CRO being inspected, also across sponsors; • the system should have a reliable and fast response time; • access to the audit trail of the eTMF systems and the ability to obtain exports of the audit trail. 	<ul style="list-style-type: none"> • TMF の区切りを簡単に識別できるようにするための、検索可能なメタデータ、及びフォルダ表示構造 • 査察官が必要な文書を探すのに多数の文書を開かなくても済むようにするための、各フォルダ/ファイル/ドキュメントが何であることを容易に識別できるような説明のいない命名規則 • 比較を可能にするために一度に複数のドキュメントを開く機能 • 同じタイプの文書へのアクセスをすべての治験/製品をまたがって提供する機能、なお CRO が査察される場合は、治験依頼者〔をまたがって提供する機能〕 • 信頼性が高く高速な応答時間。 • eTMF システムの監査証跡へのアクセスと監査証跡のエクスポートを取得する機能
<p>Any training required by the inspectors in order to use of the system, should be available, if the inspectors request training, and should be brief (taking no more than an hour).</p>	<p>システムを使用するために査察官が受けるべきトレーニングは、査察官が要求した場合、提供される必要があり、短時間 (1 時間以内) とする必要があります。</p>
<p>The eTMF will need the use of suitable equipment, to be provided by the organisation, for the inspector to access/view the documents.</p>	<p>eTMF [の査察に際して] 査察官は文書をアクセス/閲覧するための適切な機器を使用する必要があります、それは各組織により提供されるべきである。</p>