

eTMFの基礎と考え方について

最近の動向と将来像

日本製薬工業協会 (JPMA)



製薬協

電子化情報部会 タスクフォース3 (eTMFチーム)

佐久間 直樹



本日の内容

- TMF/eTMFとは？
 - ✓ DIAのTMF Reference Model
- 必要性
- メリット/デメリット
- システム化の留意点
- 課題と将来像



そもそもeTMFとは？

- TMF ⇒ Trial Master File
 - ✓ ICH-GCPで規定している**Essential Document (必須文書)**に、治験の実施及びデータの品質に対する評価を補助する文書を加えた治験関連文書から成る文書群
- eTMF ⇒ Electronic Trial Master File
 - ✓ **電磁的記録**で構成されるTMF

TMFの日本語・・・



- ・平成25年2月14日事務連絡
 - ✓ 治験にかかわる文書又は記録（治験に関わる文書等）
＝必須文書≡Essential Document（ICH-GCP）
- ・平成26年7月1日事務連絡
 - ✓ 治験関連文書 ⇒GCP省令に基づき治験依頼者等と実施医療機関の長及び治験責任医師との間、実施医療機関の長と治験審査委員会との間で授受される治験関連文書

しかし・・・「治験関連文書」と訳され、使われることが多い！

TMF概念図

その他の事務書類やメモ

TMF

Essential Document
治験に関わる文書等

統一書式

ICH-GCP、各国規制、ガイドラインにより、保存すべき治験関連文書に関する抽象的な概念や最小限の必須文書リストが示されているが具体的な文書を示した総合的なリストは提供されていない

実際にはこの部分においても3極で異なっている

特にこの境界部分はあいまい

TMFの定義は・・・

Essential Document (必須文書)



治験の実施及びデータの品質に関する文書



製薬企業各社が独自に判断した文書

DIAの【TMF Reference Model】の登場

● The Drug Information Association

- ✓ 薬品情報協会。グローバルな医薬関連の業界団体

<http://www.diajapan.org/> (DIA Japanのサイト)

● DIA TMF Reference Model

<https://tmfrefmodel.com/about/>

- ✓ 業界全体で検討した単一の統一解釈(グローバルスタンダード)
- ✓ 区分、文書名、電子文書のメタデータの標準・共通化
- ✓ 2015年6月にversion 3.0がリリース
- ✓ Zone(大分類), Section(中項目), Artifact(文書名)の3つの階層
- ✓ 全11Zoneで、約250に分類
- ✓ 医療機関等との間で授受される文書が含まれる
- ✓ 日本国内固有の文書(統一書式)は考慮されていない
- ✓ 日本語化はされていません

TMF Reference Model (Ver.3)

TMF Reference Model

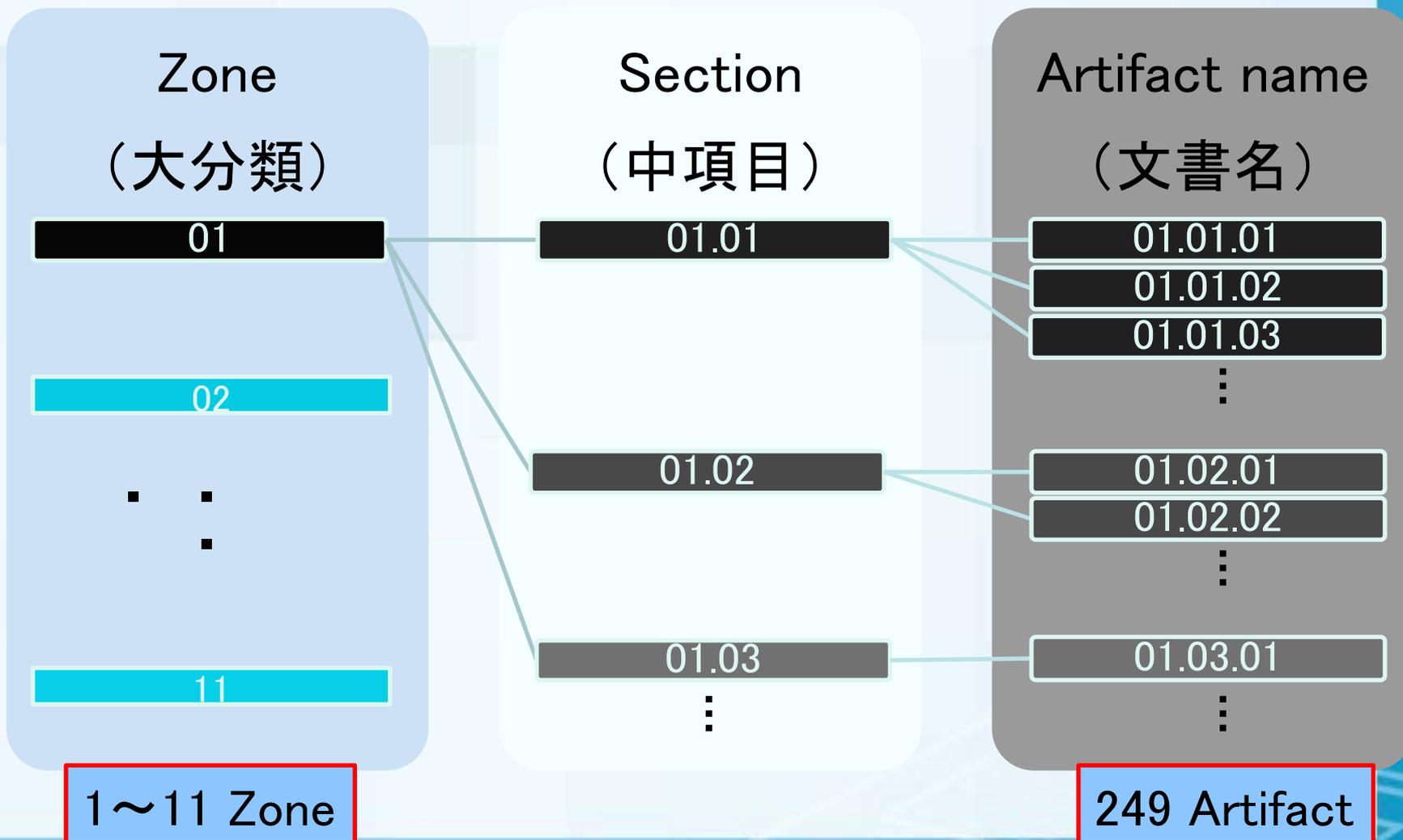
[TMF RM Website](#)

Version 3.0

Zone #	Zone Name	Section #	Section Name	Artifact #	Artifact name	Alternate names (artifact also commonly known as)	Definition / Purpose
01	Trial Management	01.01	Trial Oversight	01.01.01	Trial Master File Plan	Records Management Plan Central File Maintenance Plan Filing instructions Filing and archive plan	To describe how records for the trial will be managed and stored during and after the trial, including study-specific processes and documentation for archiving and destruction. To include TMF filing structure to be used. May include TMF content list, filing structure and chain of custody records. Artifact can include any evidence of plan execution including, but not limited to: plan, reports, checklists, etc.
01	Trial Management	01.01	Trial Oversight	01.01.02	Trial Management Plan	Project Management Plan Clinical Development Plan	To describe overall strategy for timelines, management and conduct of the trial and typically makes reference to other artifacts. Artifact can include details on contingency plan covering details for site start up planning.
01	Trial Management	01.01	Trial Oversight	01.01.03	Quality Plan		To describe the operational techniques and activities undertaken within the quality management system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled. Relevant parts may include, but not be limited to, a plan written for internal oversight of study quality management, an audit plan, data verification steps; also includes escalation in the event of a quality issue being identified and all corrective and preventative actions determined. Artifact can include any evidence of plan execution including, but not limited to: plan, reports, checklists, etc.
01	Trial Management	01.01	Trial Oversight	01.01.04	List of SOPs Current During Trial		To document which standard operating procedures (SOPs) and which versions were in effect for the duration of the trial and trial-specific procedures created for the trial. To include sponsor and third party SOPs. This artifact does not include the SOPs themselves. May include SOP waivers to document and describe study-specific deviation from a named SOP or working procedure and the rationale for the deviation, when

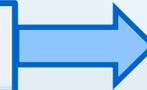
Zone (大分類), Section (中項目), Artifact (文書名)

TMF Reference Modelの構造



TMF Reference Model: Zone (大項目)

No.	Zone(大分類)
01	Trial Management(治験管理)
02	Central Trial Documents (基本情報)
03	Regulatory(規制/薬事関連)
04	IRB/IEC and other Approvals(IRBやその他の承認)
05	Site Management(施設管理)
06	IP and Trial Supplies(治験薬・資材)
07	Safety Reporting(安全性情報)
08	Central and Local Testing(中央・施設測定)
09	Third parties(CRO等)
10	Data Management(DM)
11	Statistics(統計)



TMF Reference Model: Section (中項目)

02. Central Trial Documentsの例

No.	Section
02.01	Product and Trial Documentation (品目・治験の情報)
02.02	Subject Documentation (被験者情報)
02.03	Reports (報告書)
02.04	General (その他)



TMF Reference Model: Artifact (文書名)

02.01. Product and Trial Documentation

No.	Artifact name	Core or Recommended	ICH Code	TMF Artifacts (Non-device)		TMF Level		
				Sponsor Document	Investigator Document	Trial Level Document	Country/Region Level Document	Site Level Document
02.01.01	Investigator's Brochure (治験薬概要書)	Core	7.1 8.2.1 8.3.1	X	X	X	X	
02.01.02	Protocol (治験実施計画書)	Core	1.4.4 8.2.2	X	X	X	X	X
02.01.03	Protocol Synopsis	Core		X		X	X	
02.01.04	Protocol Amendment	Core	1.4.5 8.3.2	X	X	X	X	X
02.01.05	Financial Disclosure Summary	Recommended		X		X	X	X
02.01.06	Insurance	Core	8.2.5	X	X	X	X	
02.01.07	Sample Case Report Form	Core	8.2.2 8.3.2	X	X	X		

TMF構成図

11Zone、約250に分類



必須文書(231文書)

治験薬概要書
治験実施計画書

推奨文書(18文書)

RBA関連資料
医療機関の連絡先一覧
治験実施計画書の改定記録

TMF概念図

その他の事務書類やメモ

TMF

Essential Document
治験に関わる文書等

統一書式

DIA TMF
Reference Modelで
一応定義された

<http://www>

電磁的保管 (eTMF) の必要性

● なぜ、紙からのシフトが起こっているのか？

● 外的要因

- ✓ 規制当局による動向変化と規制強化
- ✓ 治験のIT化促進 (治験手続きの電磁化等)
- ✓ システムベンダーの増加



● 内的要因

- ✓ 国際共同治験の増加
- ✓ CROへの業務委託・提携の増加
- ✓ 企業合併、共同開発、開発品の導出入の増加

eTMFの必要性(外的要因)

1. 規制当局による動向変化と規制強化(主に海外)
 - ✓ 査察官の求めに応じた**速やかな文書提示**
 - ✓ TMFの**完全性**、適時性、品質
2. 治験のIT化促進
 - ✓ 平成26年7月1日事務連絡
 - ✓ 製薬協の手続きの電磁化検討会(**SOP等の提供**)
<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/electric.html>
→**電磁的記録の適切な授受と保管の土台**
3. システムベンダーの増加
 - ✓ 国内ベンダー含め、選択肢が広がる
 - ✓ クラウドなどの技術革新

規制当局によるTMF査察動向の変化

	日本	米国	欧州
要求事項	査察官が希望する文書を治験依頼者が提示することが求められる。	査察官が希望する文書を治験依頼者が遅延なく提示することが求められる。	査察官が希望する文書を査察官自らにより、遅延なく取出し、閲覧することが求められる。

- 各規制当局が求める水準での対応が必要
- MHRA(英): GCP Guide Chapter 10
 - ✓ eTMFの利用を推奨
- EMA(欧): 2013年2月公表のReflection paper)
 - ✓ 査察官が査察先を訪問することなくeTMFにリモートアクセスすることが将来的に法制化される可能性
- 米国、日本
 - ✓ 電子化自体は推奨・可能と言及しているが具体的にeTMFについての言及は少ない

Inspection Ready (Readiness)



日本だけなら・・・不要？

規制上は紙でも全く問題ない

- ✓ 紙資料の郵送代と時間は、海外と比較する負担は少ないため、eTMFの導入の費用対効果への疑問
- ✓ 「結果よければ全て良し。」の出口管理的な考え方

あまり普及してこなかった

・・・しかし・・・

既に治験届出の42%が国際共同治験であり、その他の内的要因により、eTMF対応が求められている

eTMFの必要性(内的要因)



1. 国際共同治験の増加
 - ✓ TMF保管状況の**中央管理**
 - ✓ アジア治験を日本が統括管理するケースも増加
2. CROへの業務委託の増加
 - ✓ **実施中の業務確認**
 - ✓ 依頼者への**効率的な書類移管**
3. 企業合併、共同開発、開発品の導出入の増加
 - ✓ 効率的かつ正確な**書類移管策**

紙で管理することの限界

Inspection Ready

を達成できない！

紙TMFの保管における課題（紙の限界）

1. 検索性

- ✓ 短時間での文書検索が困難
- ✓ 検索性向上に労力が必要



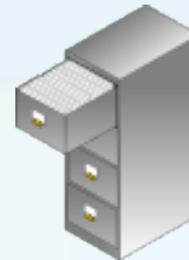
2. 閲覧性

- ✓ 遠隔地からの（原本）閲覧が不可能



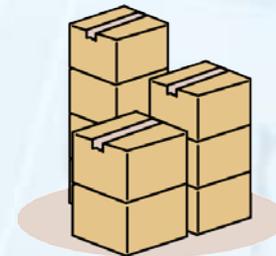
3. 保管状況の確認

- ✓ 遠隔地からの確認が不可能



4. 移管

- ✓ 移管に労力が必要



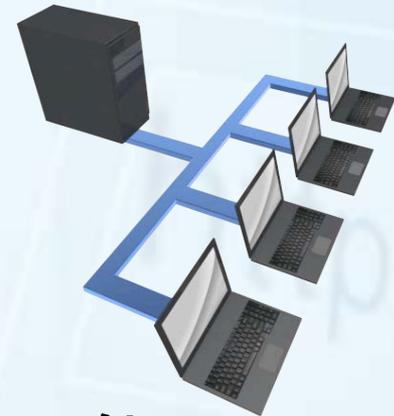
5. 保存

- ✓ 災害／事故による消失
- ✓ 書類移送時の紛失などのリスク



TMFの電磁的保管(eTMF)のメリット

1. **様々な地域や組織から同じ文書にアクセス**
 - ✓ TMFの集約(一元的な保管)
 - ✓ 治験関連文書の閲覧性の向上
 - ✓ TMFの保管状況の管理
 - ✓ CROや医療機関によるTMF対応状況の確認
2. 治験関連文書の**検索性の向上**
3. TMFの**バックアップ作成が容易**
4. 他のITシステムへの**連携**
5. TMFの保管場所の削減
6. **プロセス管理ツール**としても利用可能
7. **Metricsの利用した見える化(評価)**



Metrics : 評価指標

● 完全性 (Completeness)

✓ Zone、Section、試験、施設毎の文書保管の進捗

● 適時性 (Timeliness)

✓ 計画日と完了日の差

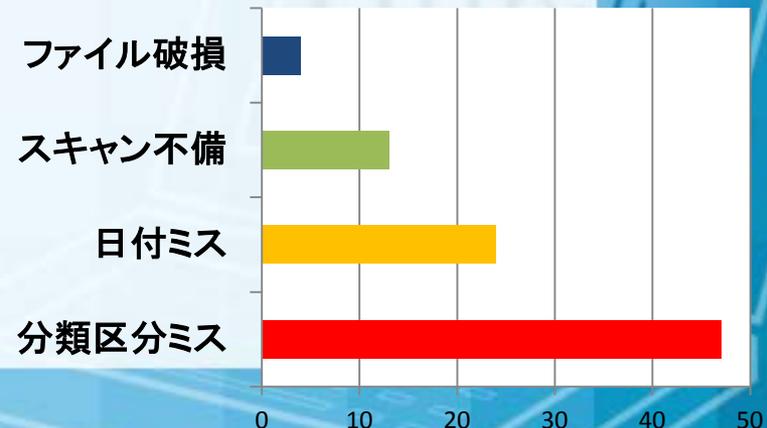
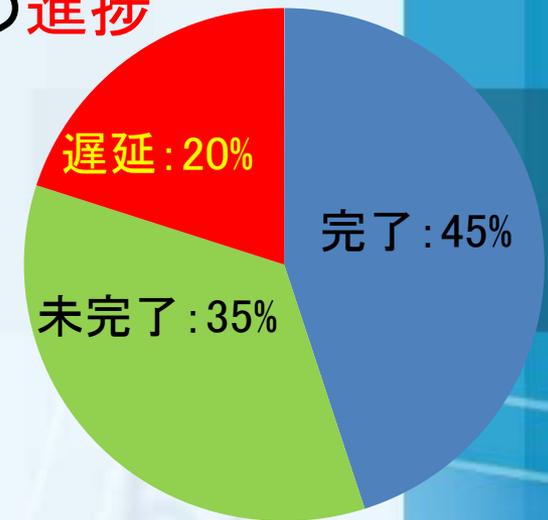
✓ 作成、承認、レビューに要した日数

● 品質 (Quality)

✓ (承認・レビューで) 差戻された件数

✓ 差戻しや修正の内容(分類)

✓ レビューの件数・分類



TMFの電磁的保管(eTMF)のデメリット

1. ITシステムの**導入コスト**／**維持コスト**が高額
2. スキャニングの装置が必要(**書面をスキャンする場合**)
3. (各国の)**ER/ES規制に関する対応**
4. コンピュータ化・システム・バリデーション(**CSV**)が必要
5. ITシステムの**トレーニング**が必要
6. 不正アクセスや情報漏洩のリスク
7. **データ破損**、消去等のリスク
8. コンピュータやインターネットが必要であり、システムや**インターネット障害**の影響を受けやすい
9. **長期保存**のための対策が必要

デメリットはeTMF特有なものではなく、
電磁化全般の課題



eTMFのシステム化と言う解決策！

- システム化は電磁化を行う上での基本！
- メリットを最大化！ デメリットを最小化！
- DIA TMF Reference Modelに沿って、TMFを管理
 - ✓ テンプレートとして提供
 - ✓ Reference Model外の文書も足している例もあり
 - ✓ OASISのeTMFも注目されてきている
- クラウドで提供されるケースが多く、導入が容易
- ワークフローやレポーティング機能を有し、TMFの作成/保管状況を管理
- 日本国内では4～5社がeTMFシステムを販売

注)【eTMF】は【eTMFシステム】を示す場合あり

eTMFのためのITシステム(比較)

ファイル シェア	電子文書管理システム	eTMFシステム
保存/共有するためのシステム	保管するための全般的なシステム	eTMFに特化したシステム
ER/ES指針: 多くの部分を運用手順に依存	ER/ES指針: 要件を満たす	ER/ES指針: 要件を満たす
	eTMF用に追加設定が必要	eTMF用の機能が標準装備
		eTMF関連のシステムメンテナンスが容易

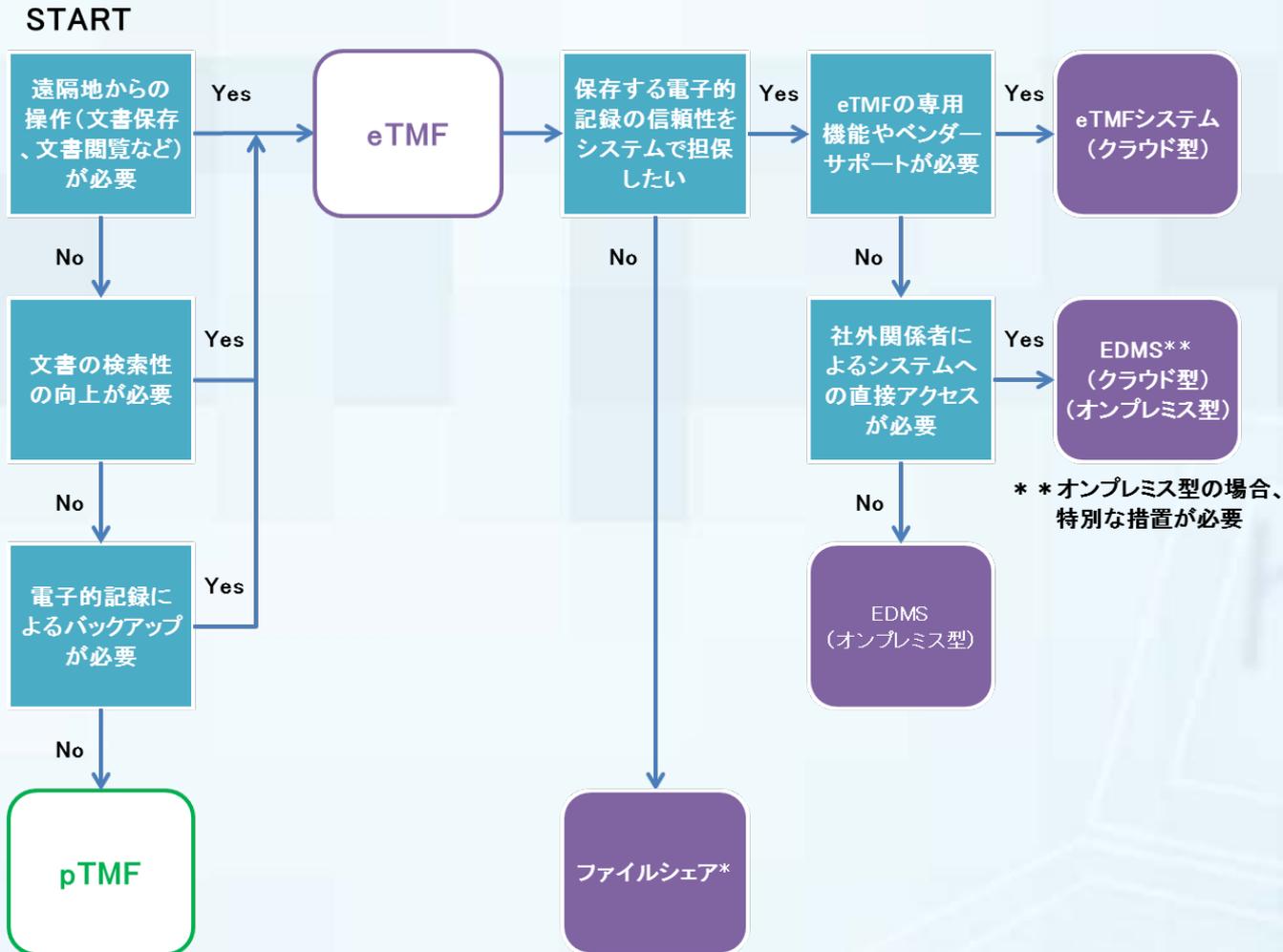
今後はeTMFシステムが主流(と推測)

eTMFのためのITシステム（機能レベルの比較）

システム要件	システム機能	ファイルシェア	電子文書管理システム	eTMFシステム
電磁的記録の信頼性確保	汎用性の高いファイル形式	○	○	○
	セキュリティ機能	○	○	○
	監査証跡の保存	×	○	○
	版数管理	×	○	○
保存性確保	バックアップ/リストア	○	○	○
	アーカイブ	△	○	○
	インポート/エクスポート	○	○	○
検索性の向上	高度な検索機能	○	○	○
	メタデータの付与	△	○	○
TMF管理	管理帳票の表示/出力	×	○	○
	文書状態管理機能	×	△	○
	TMF専用フォルダ構造	×	×	○
随時対応 閲覧性の向上	遠隔地からのアクセス	○	○	○
他のシステムとの連携	システム連携機能	×	△	△

○:実装済 △:一部実装 ×:未実装

eTMFのためのITシステム（選定チャートの例）



** オンプレミス型の場合、特別な措置が必要

* システムの運用方法による電子文書の信頼性確保が必要

ITシステム導入における留意点

- アクセス権の付与範囲：セキュリティと協業
- 構築およびシステムメンテナンスの労力・時間
- 柔軟性：カスタマイズの可否（CSV）
- システム構築費用／運用費用
 - ✓ 特に運用に関する費用は、各ベンダーにより課金方式が異なる
- データセンターの設置場所：国内外の規制
- ドキュメントの**長期保存**方法
 - ✓ EMAはTMFの保存期間を長期化（少なくとも25年）
- フォルダの用意とドキュメントの【**マッピング**】
- 各国の**規制対応**：ER/ES等

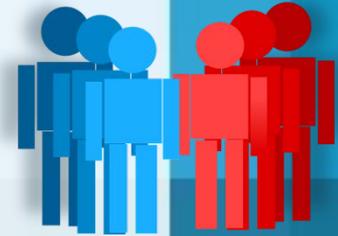


ITシステム運用における留意点



● 実施体制の構築

- ✓ TMFの完全性の確保のための手順・組織体制
- ✓ システムが行う部分と運用で行う部分を明確にする



● eTMFのQC

- ✓ メタデータを正しく付与すること
- ✓ QCの実施手順、実施時期を定め関係者と合意しておく



● 書面（紙）の電子化

- ✓ スキャン後の電磁的記録をCertified Copyとしてみなすには、ER/ES指針や21 CFR Part 11の要件を満たす必要がある。



● 各国の規制対応

- ✓ 利用する国の規制(ER/ES等)に合致していること(運用面)

自社に適した手段やシステムの選択

- 会社のタイプは各社各様
 - ✓ 海外試験の実施
 - ✓ 欧米の規制当局による査察を受ける可能性
 - ✓ 臨床試験の規模
 - ✓ 文書保管のポリシー
 - ✓ 導入済みシステムの種類や利用方針 など
- TMFに関する課題や要求事項も各社異なる



自社におけるTMF保管の方針を定め、
それに適した手段やシステムの選択が必要

eTMFの本質は・・・【機能】ではない

Inspection Ready (Readiness)を達成すること

適切なTMFマネジメント

組織・体制、手順書を含めた総合的な対応

eTMF(システム)の機能を有効に活用

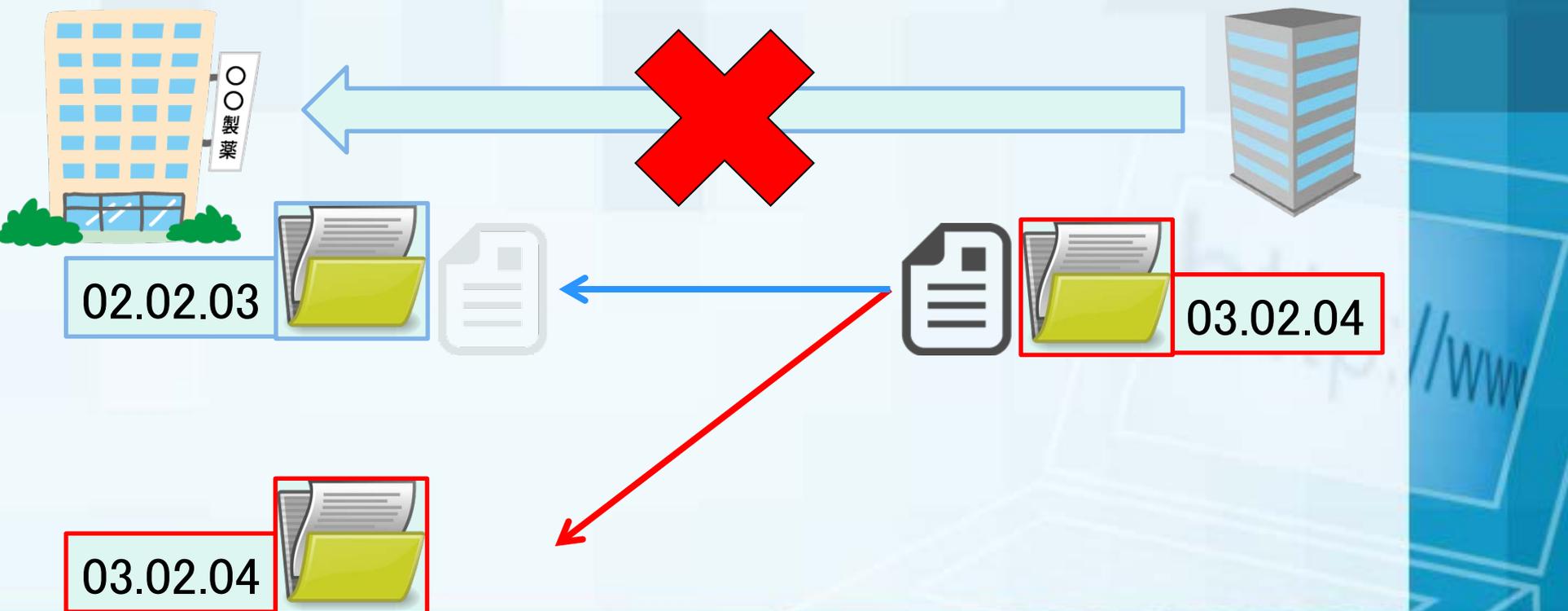
eTMF(システム)の課題

- 医療機関側での保管
- 価格/コスト
- 当局調査対応
- 言語
- スキャニングやQC
- **マッピング**
- **医療機関との授受方法**
- ..

この部分がかかなり
問題になるケース
が多いと思われる

eTMFの課題：マッピング

- DIAのTMF Reference Modelが基本
- しかし日本の固有文書は含まれていない
⇒各企業が独自に判断している



eTMFの課題-マッピング-

そこで、製薬協ではマッピングを作成しました！

- 治験依頼者が医療機関や第三機関から入手する治験関連文書(2015年度活動)

✓ http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/tiken_document.html

- 治験依頼者が作成し、医療機関や第三機関で保存する治験関連文書を中心

既に国内ベンダー中心に取り込みも始まっている！

注) 全ての文書をDIAのTMF Reference Modelへマッピングすることには至っていないのでご留意ください

TMF/治験に係る文書マッピング(例)

No.	Artifact name	ICH Code	該当する国内文書 「治験に係る文書又は記録」 または統一書式		マッピングコメント
02.01.01	Investigator's Brochure	7.1 8.2.1 8.3.1	治験薬概要書 (改訂版を含む。)	(31.1)	
02.01.02	Protocol	1.4.4 8.2.2	治験実施計画書 (改訂版を含む。)	(9.1)	評価の統一基準の遵守方法に関する 説明文書(9.1 6)
02.01.03	Protocol Synopsis		NA		治験実施計画書の骨子
02.01.04	Protocol Amendment	1.4.5 8.3.2	NA		治験実施計画書の改訂要旨など、変 更の経緯が分かる文書
02.01.05	Financial Disclosure Summary		NA		
02.01.06	Insurance	8.2.5	NA		治験保険付保証明 治験依頼時又は治験の実施の承認の 前に医療機関の長に提出した文書 (17.1)の一部
02.01.07	Sample Case Report Form	8.2.2 8.3.2	NA		症例報告書(見本) 治験依頼時又は治験の実施の承認の 前に医療機関の長に提出した文書 (17.1)の一部

eTMFの課題：医療機関との授受

- 医療機関の授受における書類の電磁化とスムーズな授受が不可欠
- 製薬協では、「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」に対応した企業側の推奨SOP等(第1版)を作成

✓ <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/electric.html>

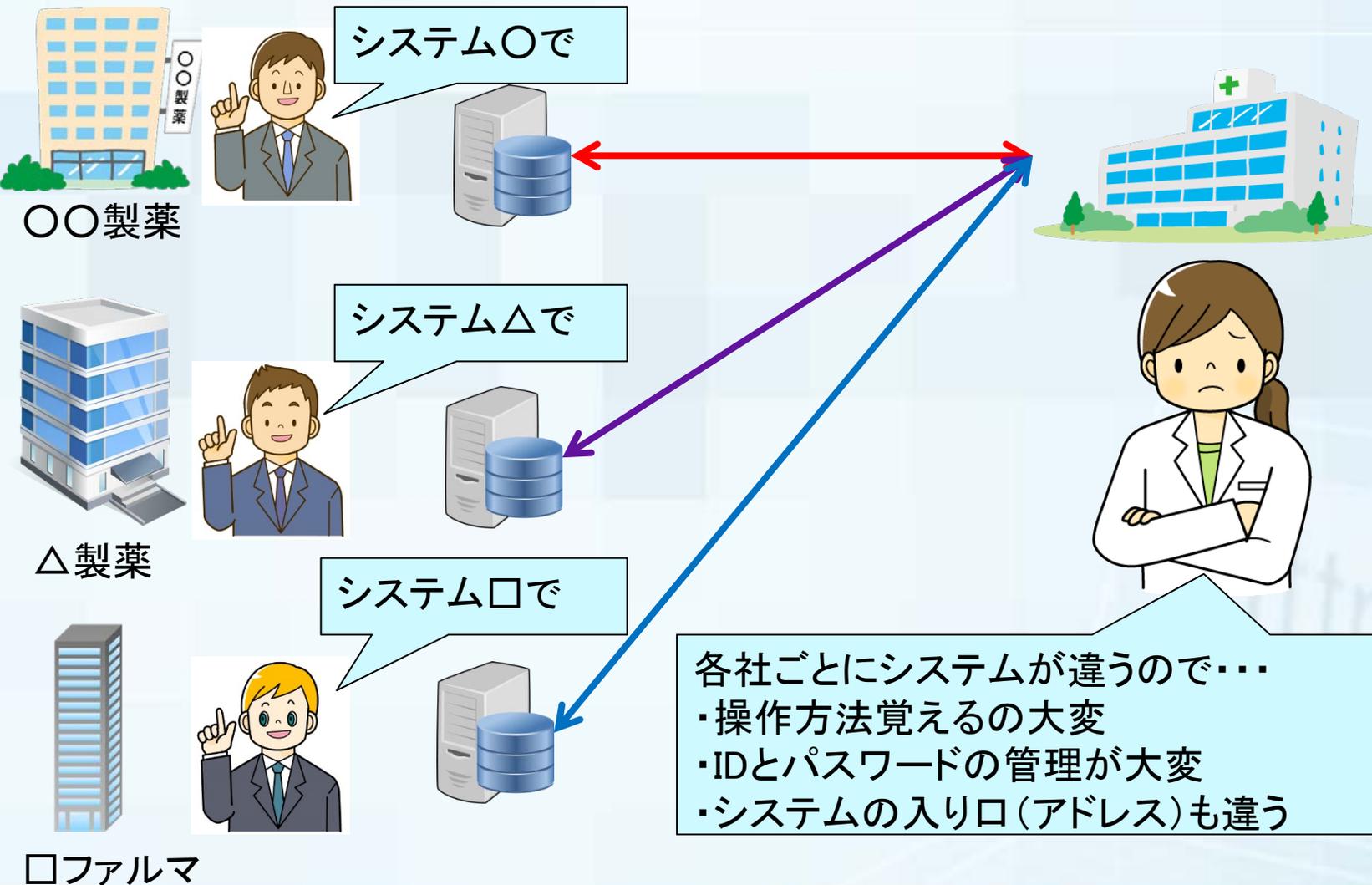
各社、各医療機関で電磁化が進められている

eTMFの課題：医療機関との授受

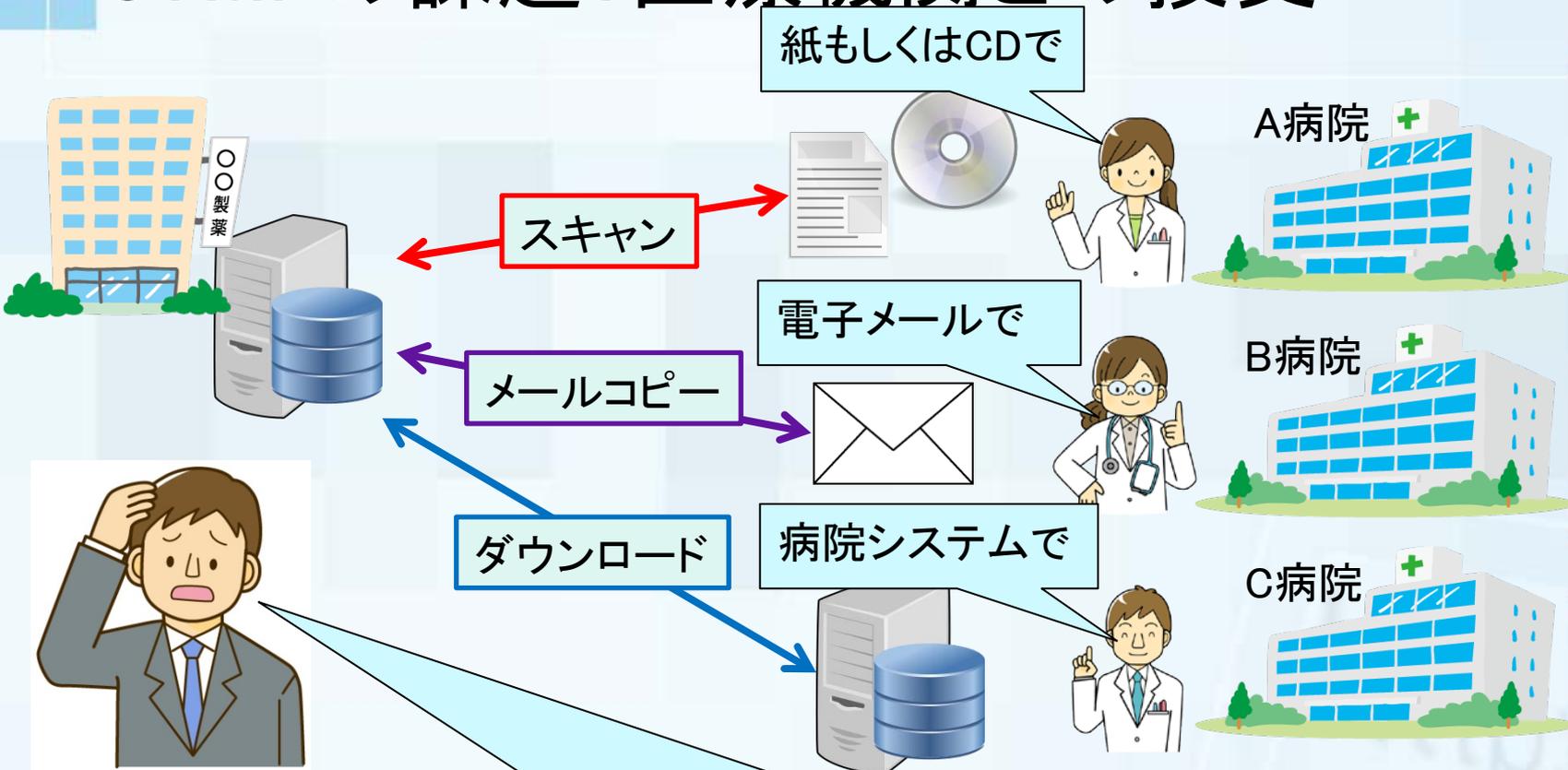
- 各社が導入を進めているeTMFシステムには医療機関と文書を授受する仕組みがある
- この機能は各システム毎に操作が異なる
- さらには各社毎にIDやWebサイトも異なる
- 医療機関側でも電磁化を行いシステムが導入

EDCと似たような状況になりつつあるが、より複雑

eTMFの課題：医療機関との授受



eTMFの課題：医療機関との授受



授受方法がばらばらで...

- ・その都度手順書が違う
- ・対応が異なるため様々な形態の資材・書類を作成
- ・システムへの登録作業が大変

eTMFの将来像

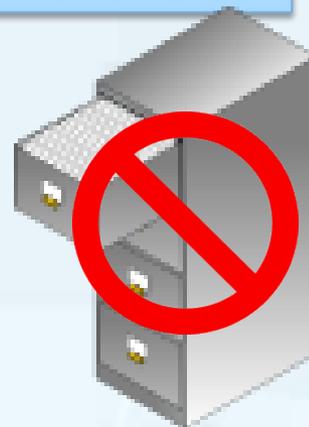
【労力を減らして、効率化したい！】



紙文書



ファイリング



保管管理



電子メディア

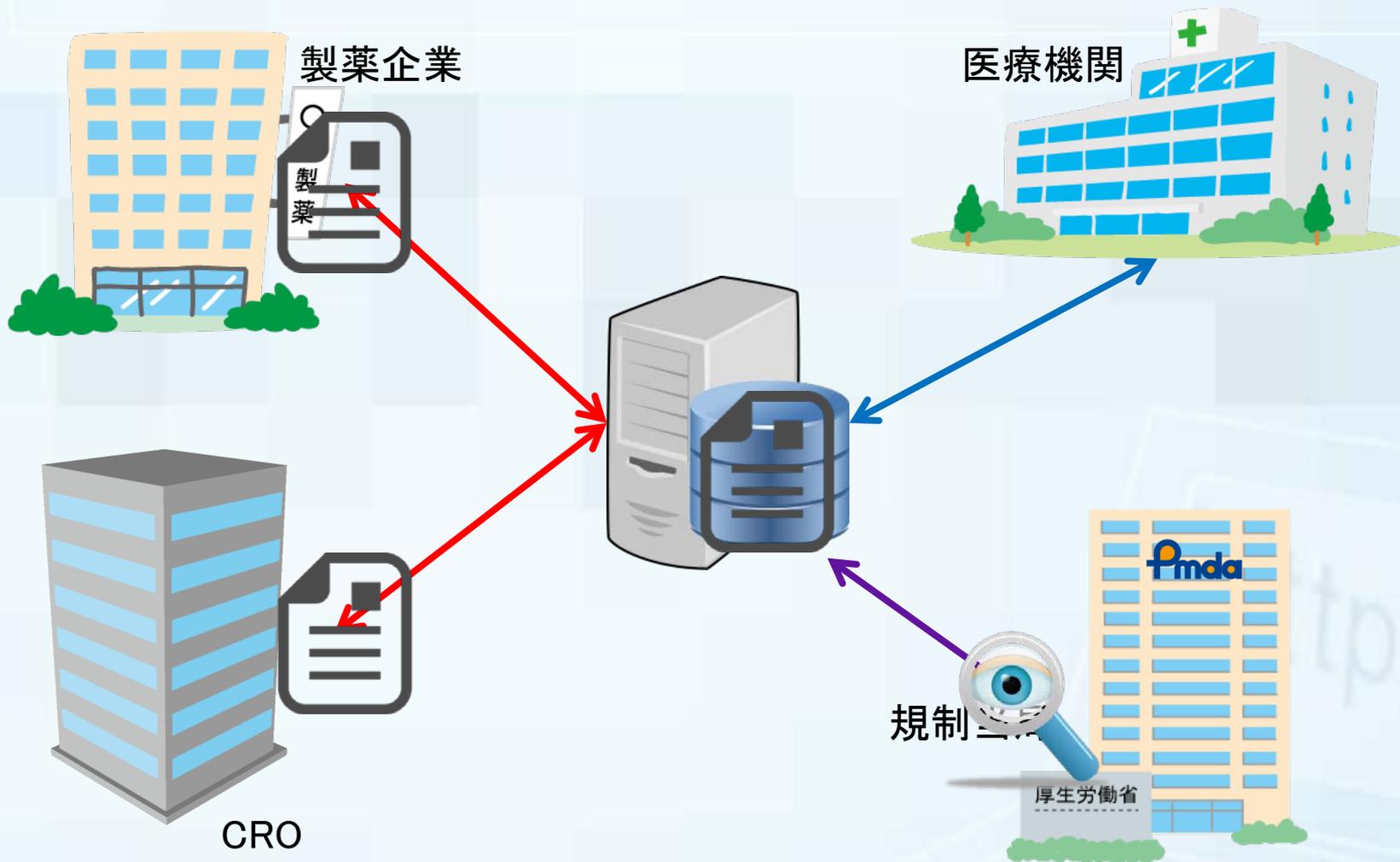


梱包・運送



書庫・倉庫

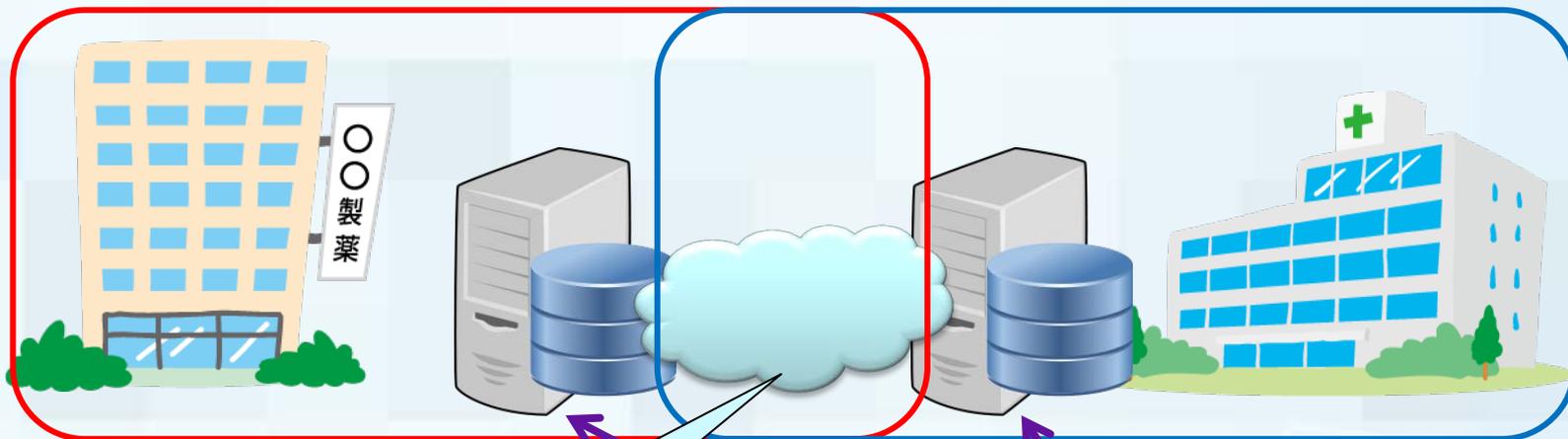
eTMFの将来像：理想的には・・・



eTMFの将来像

製薬企業

医療機関



この部分がなんとか
かできれば！！



eTMFの将来像：目指す姿



**治験依頼者と医療機関のみならず、
ベンダーや当局を含めた業界の連携が
求められている！**

CRO



厚生労働省

規制当局

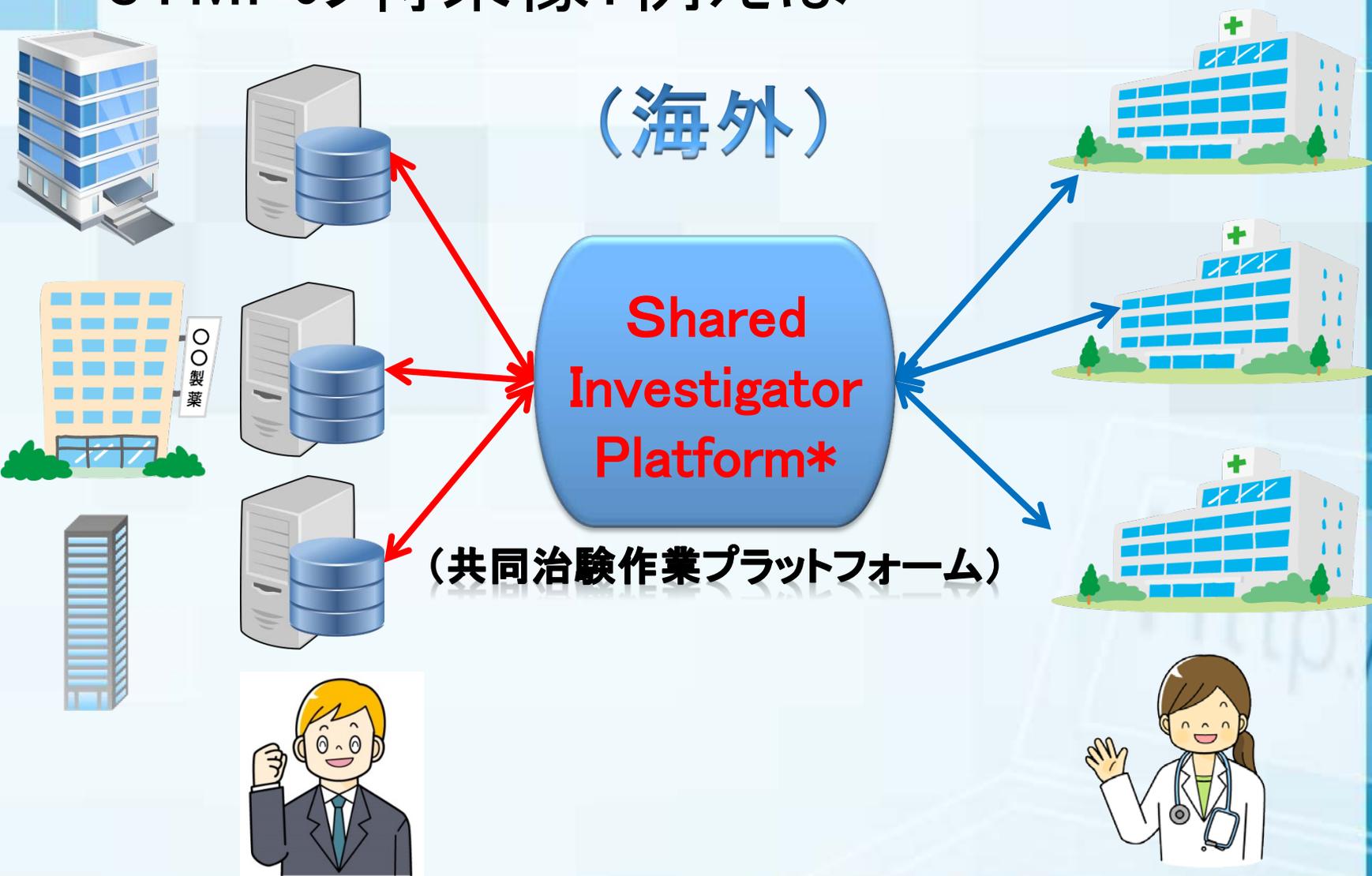


eTMFの将来像：例えば・・・



注) 製薬協として当該システムを推奨もしくは将来的な機能追加を保証するものではありません。

eTMFの将来像: 例えば...



* : TransCelerate BioPharma (<http://www.transceleratebiopharmainc.com/>) が検討中

課題解決に向けての製薬協の取組み

● 医療機関も含めての治験手続きの電磁化の推進方策の提案

- ① eTMFシステムを活用した管理手法の提案
- ② 医療機関での課題の抽出と対策に向けた提案
- ③ 医療機関とのTMF授受の標準化に向けた提案

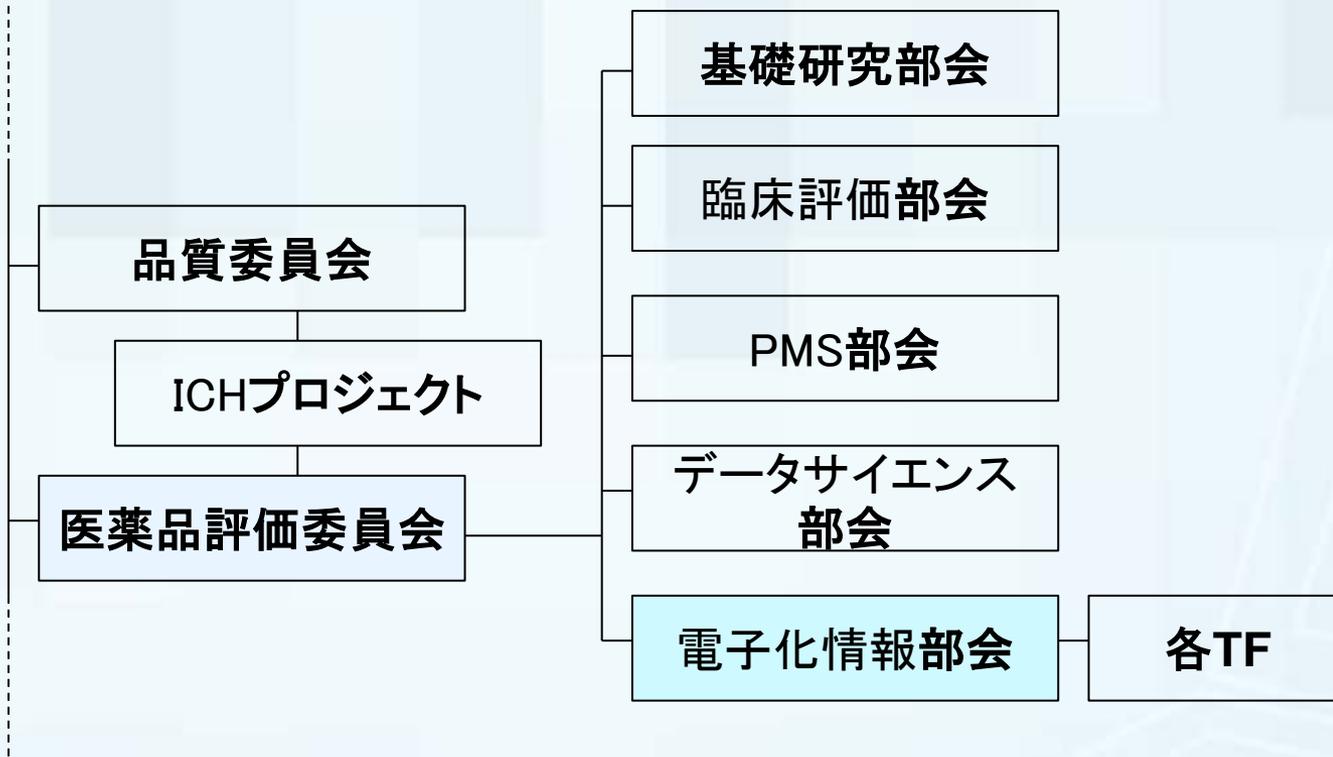
2017年秋(or冬)

【eTMF勉強会/シンポジウム】を開催します！ (たぶん)

- ・eTMFの最新動向と規制
- ・TMFと医療機関保管文書の関係
- ・eTMF導入事例やベンダーによる講演

電子化情報部会タスクフォース3

組織としては、「医薬品評価委員会」に所属し、
関連の部会とも連携しつつ、電子化にかかわる様々な課題に対応



電子化情報部会タスクフォース3

2016年度 電子化情報部会 TF一覧

活動期間:2年 48社 94名 (うちTFメンバー 79名)

- TF1 e-Submission
- (申請関連文書の電子化推進と効率化)
- TF2-1 安全性情報のIT化
- TF2-2 添付文書電子フォーマットの検討
- TF3 治験及び医薬品開発関連業務のIT化
- TF4 医薬品の研究開発や市販後におけるER/ES関連規制対応

電子化情報部会タスクフォース3

治験及び医薬品開発関連業務のIT化

リーダー	井上 佳紀	(参天製薬)
サブ	佐久間 直樹	(帝人ファーマ)
TF登録者	31 名	

● 主な活動:3つのサブチーム

- ✓ 治験関連文書の電子化に伴う諸問題の検討(eTMF)
- ✓ IoT技術の治験への利用
- ✓ RIMS(薬事関連情報)に関する調査・検討

ご清聴ありがとうございました！



製薬協

注)本文中に一部、システム名が出ておりますが、製薬協として当該システムを推奨もしくは将来的な機能追加を保証するものではありません。