

eTMF活用のポイント

～Metrics活用による治験マネジメントへの活用～



本提供資料は発表に使用したスライドと異なる部分があります。

まえおき

- 帝人ファーマ株式会社 医薬開発業務部
臨床支援グループ統括
佐久間 直樹 (n.sakuma@teijin.co.jp)

◆ TMFマネジメント、システム管理、ER/ES対応、CSV対応、治験QMS

- 製薬協 医薬品評価委員会 電子化情報部会長

- 製薬協 ICHプロジェクト委員会
M2 EWG Deputy Topic Leader

本内容については、個人的な経験や解釈によるもので、
帝人ファーマ、製薬協、ましてやICHの見解ではありません。



本日の内容

1. TMFの基礎(おさらい)
2. Metrics(評価指標)
3. eTMFの活用
4. 参考情報



http://www

1. TMFの基礎(おさらい)

- TMF ⇒ Trial Master File

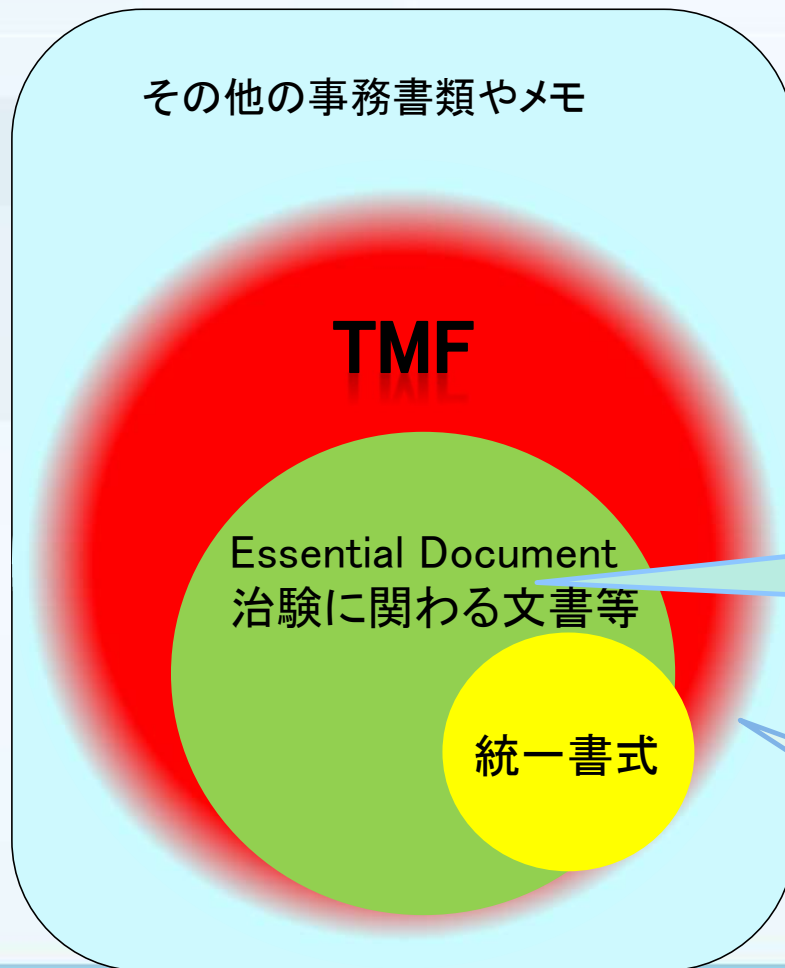
- ✓ ICH-GCP (E6)で規定している**Essential Document(必須文書)**に、治験の実施及びデータの品質に対する評価を補助する文書を加えた治験関連文書から成る文書群

- eTMF ⇒ Electronic Trial Master File

- ✓ **電磁的記録**で構成されるTMF



TMF概念図



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

TMFの定義は・・・



- 重要な点は

- 【治験の実施及びデータの品質に対する評価の文書】

- ✓ 必須文書はもちろんの事、上記を証明するのに必要な全ての文書が該当する
 - ✓ “証明するのに必要な文書”は各治験や各社のプロセスの中で取り決められるため、一律に規定することが出来ない

従って、TMFは各社のSOP等で定義する必要がある

「記録の保存」と言ったSOP等で定めた資料
＝ これがTMF

TMF

その他の事務書類やメモ

TMF

Coreと言われる文書
→今回の話の対象となる、治験の
進捗に影響する文書

企業間で異なる部分
治験の進捗に影響しない文書

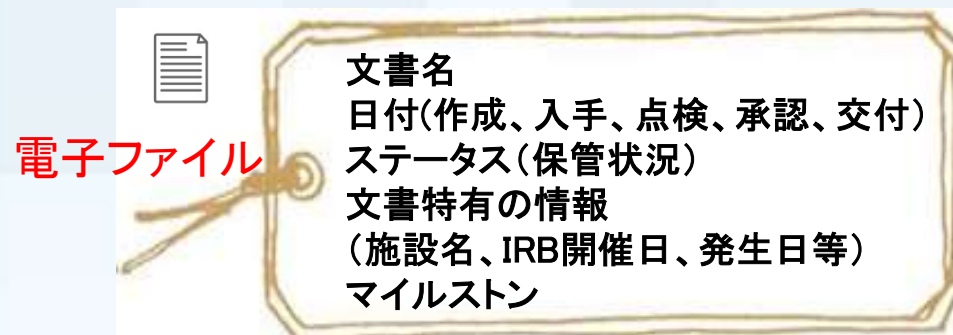
注意点

- 必ずしも、全ての【証明するのに必要な文書】がTMF（特にeTMFシステム）として【管理】されてはいない
 - ✓ 安全性情報や治験薬の製造（GMP）など一部の文書はeTMFシステムとは切り離されて管理される場合がある

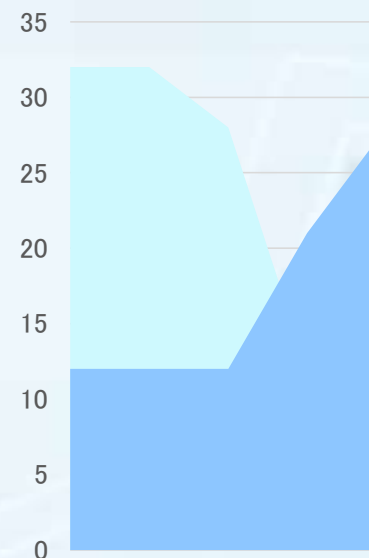
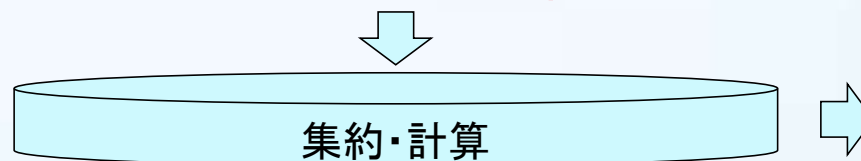


2. Metrics (評価指標)

- TMFの管理状況を客観的な評価が可能なように
数値化したもの



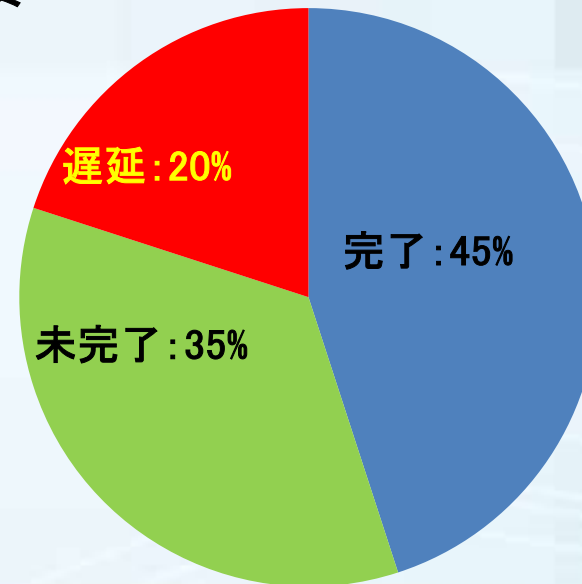
文書のタグ(インデックス)情報を付加



Metrics (評価指標): 完全性 (Completeness)

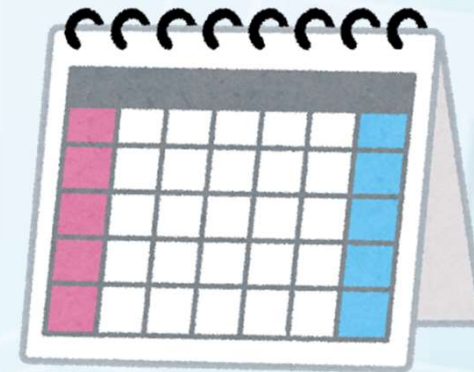
- 完全性 (Completeness)

- ✓ 文書の分類、国、試験、施設毎の文書保管の進捗
- ✓ 予定した文書が保管されているかの確認
- ✓ 正しい計画を立てられることが重要



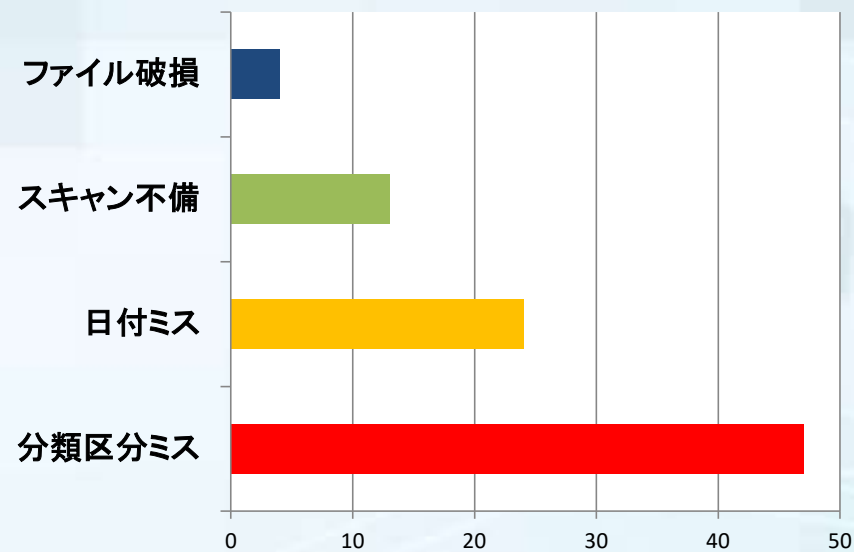
Metrics (評価指標): 適時性 (Timeliness)

- 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
 - ✓ QCやスキャンに要した日数



Metrics (評価指標): 品質 (Quality)

- 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



Milestone(マイルストーン):進捗

● Milestone／ガントチャート

- ✓ CTMSやプロジェクト管理システムで管理されている
- ✓ eTMFによるMilestone達成状況の確認
- ✓ Milestoneと計画した文書を関連させる必要あり

	Jan-18	Feb-18	Mar-18	Apr-18	May-18	Jun-18	Jul-18	Aug-18	Sep-18	Oct-18	Nov-18	Dec-18
タスク1												
タスク2												
タスク3												
タスク4												
タスク5												
タスク6												
タスク7												
タスク8												

TMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料

● 製薬協 電子化情報部会TF3が作成し2022年3月公開

- eTMFとTMF Metricsの活用に向けて
- eTMF(electronic Trial Master File)とTMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料

The screenshot shows the official website of the Japanese Pharmaceutical Association (JPMa). The page is titled "eTMF(electronic Trial Master File) とTMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料" (Basic matters for the use of eTMF and TMF Metrics). It is published by the "電子化情報部会" (Digital Information Committee) of the "製薬協" (JPMa). The text explains that the document was created by the Task Force 3 of the Digital Information Committee to support the introduction and promotion of eTMF and TMF Metrics. It mentions that the document is based on a survey conducted by Task Force 3 and is intended for use as a reference for internal training. The document is available in two formats: a PDF (629KB) and a PPT (5.1MB). The page also includes a search bar and a navigation menu.

製薬協 注目コンテンツ <すりについて 委員会からの情報発信 製薬協について ニュースルーム 医薬産業政策研究所 検索

医薬品評価委員会

eTMF(electronic Trial Master File) とTMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料

電子化情報部会

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 電子化情報部会タスクフォース3では、日本の製薬企業における、電子化、eTMFシステムの普及、TMF Metrics活用を目指し、その導入、促進をサポートするツールとなる「eTMF(electronic Trial Master File) とTMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料」を作成しました。

当資料を作成するにあたり、タスクフォース3の所属会社からTMF Metricsについてアンケートを実施し、その結果を本体となる「eTMFとTMF Metrics活用に向けて」に掲載しております。TMF Metricsの解説資料は、社内の研修等に用いられることを想定し、本体とは別にまとめ、TMF Metricsの解説からTMF Metricsを用いた評価の準備、具体的な算出方法まで幅広い内容で掲載しております。

本資料が、電子化やeTMFシステムの普及と有効活用に取り組む方々の一助となれば幸いです。

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
電子化情報部会 2021年度 タスクフォース3

● eTMFとTMF Metricsの活用に向けて (629KB) PDF

● eTMF(electronic Trial Master File) とTMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料 (5.1MB) PPT

・各Metricsの解説や活用事例を紹介

・各社での教育用資料としても活用できる体裁

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/electronic_trial_master_file.html

3. eTMFの活用

● eTMFへの期待

COVID-19の影響で医療機関訪問や出社が制限
⇒ TMFの電子化が必要
⇒ eTMFの導入も進んでいる

● eTMF市場

Agatha、IQVIA (Wingspan)、Veeva、富士通、
Medidata、CSC、Viedoc、Ennov、LifeSphere
(2022現在日本語の説明が掲載されているベンダー)
⇒ 今後も市場は成長傾向
⇒ 2027年の市場規模予測10億米ドル
(*株式会社グローバルインフォメーションの調査紹介記事より)



⇒ 単に電子化が導入目的？

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

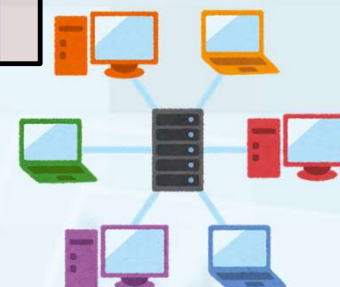
5. TMFの保管場所の削減

電子化のメリット

6. マネジメント・ツールとしても利用可能

7. Metricsの利用した見える化(評価)

eTMFのメリット



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. スキャンングの装置が必要(**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



メリット・デメリット(国内外の差)

メリット	日本(国内開発)	海外(グローバル開発)
規制対応	特に必須ではない。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。	eTMFが推奨。高い水準での管理と 査察官への即時提供 が求められる。
効率化	集約と 検索性向上 、ワークフロー、(医療機関との授受)	グローバルでの 手順の画一化 、集約と検索性向上、 アクセス性の向上 、ワークフロー
費用	保管、(印刷)	輸送、印刷
デメリット	導入費用 & 運用費用 高額。検証業務(マニキュン、インデキシング、QC)、SOPなど デメリットが多そう!? 局調査対応、システムの運用管理(マスタ、アカウント)	

国内開発企業では電子化目的になりがちであり、
 ドライビング・フォースが弱い
 (本来、電子化は手段)

eTMFへの期待≡マネジメント・ツールへの活用

eTMFのメリット マネジメント・ツールとしても利用可能
Metricsの利用した見える化(評価)

● eTMFのMetricsを有効利用

- ✓ 完全性(Completeness)、適時性(Timeliness)、品質(Quality)
- ✓ プロセスを見える化: ワークフロー

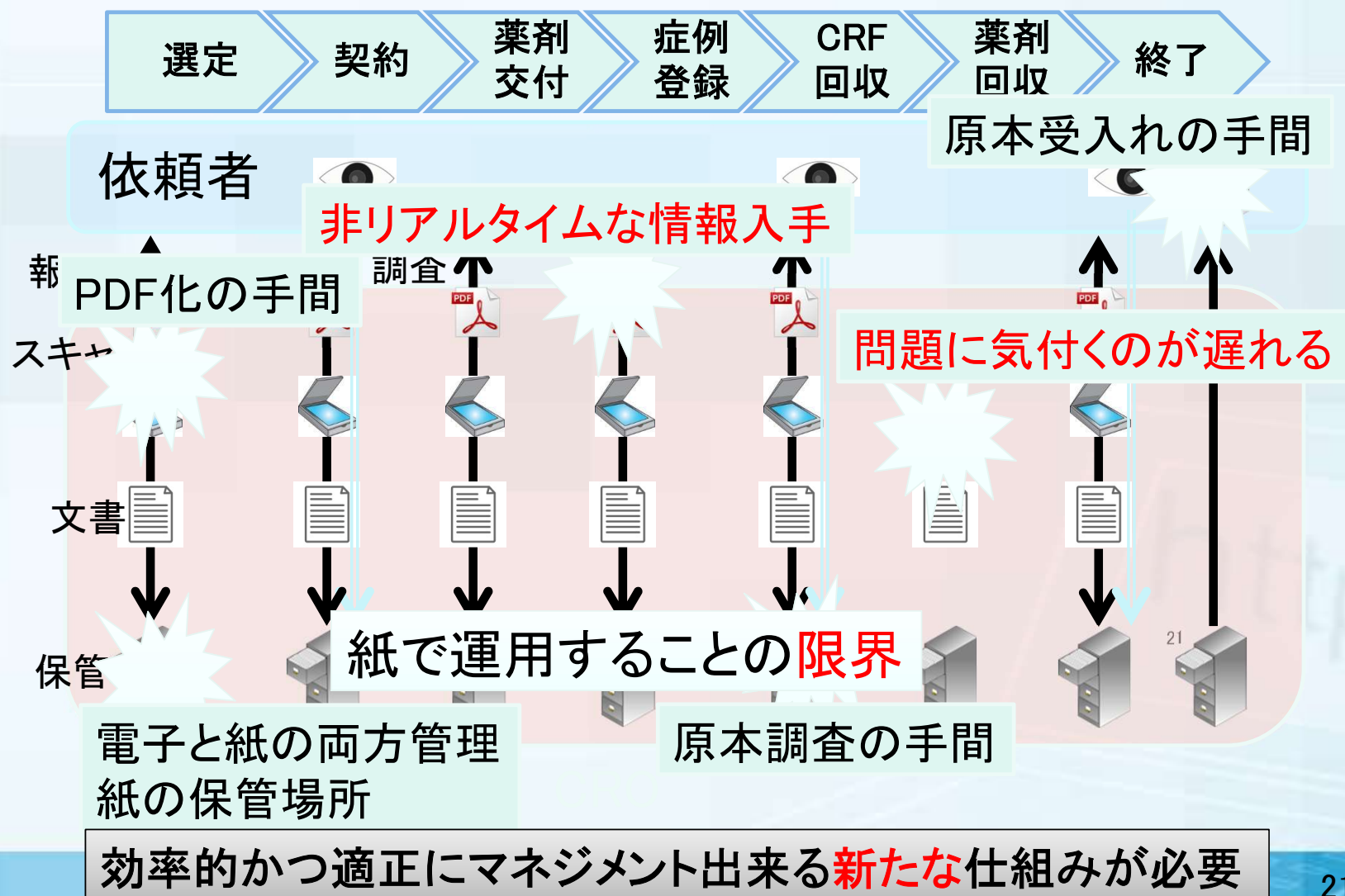


● 治験のマネジメントの強化に対応

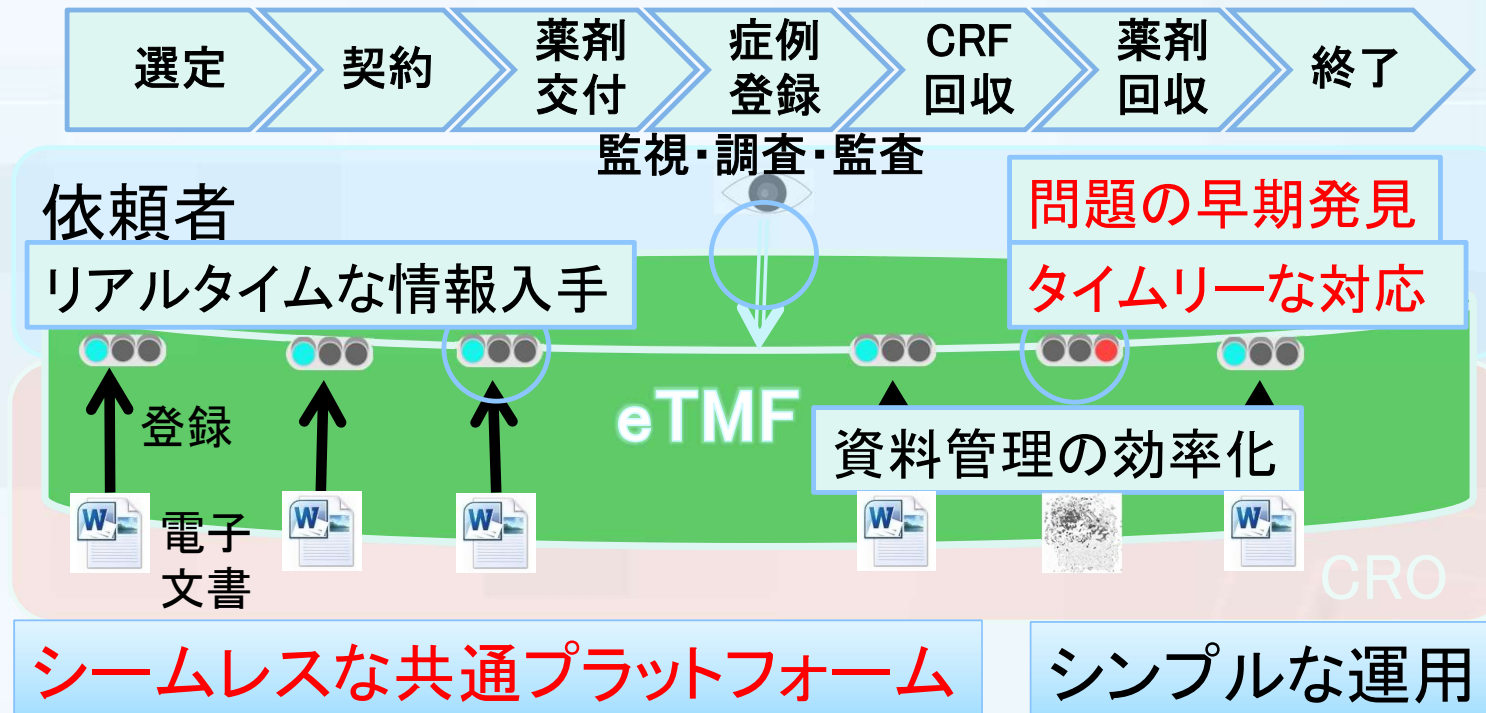
- ✓ E6(R2)への対応
 - QMS → プロセス管理
 - RBAとRBM → リスク管理
 - 業務委託の責任 → オーバーサイト

eTMFがこれらの一翼を担うことに期待

CROマネジメントの例（紙）

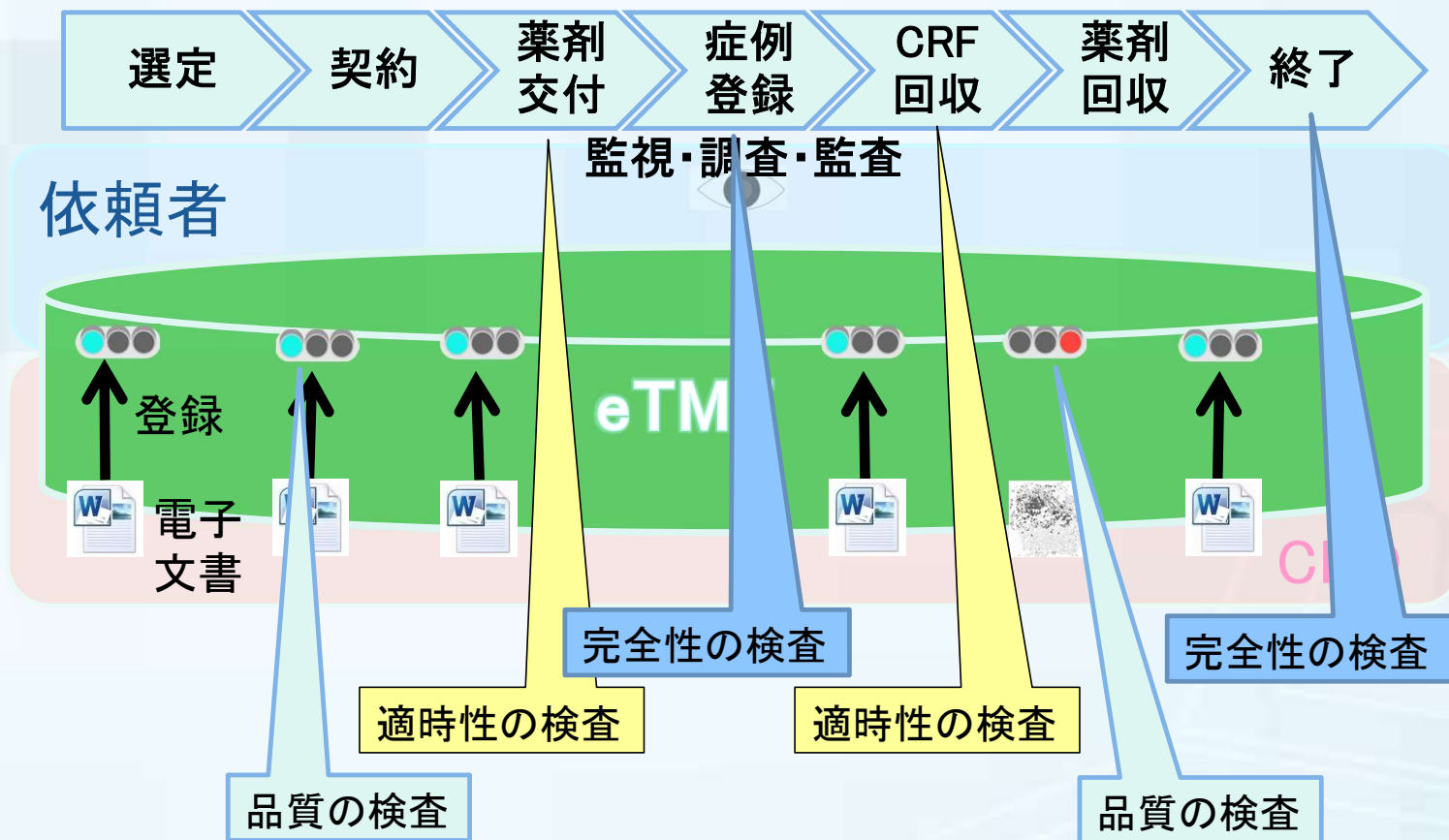


CROマネジメントの例 (eTMF)



効率的・適正なCROマネジメント(オーバーサイト)を実現
(リスクをリアルタイムに発見できる仕組み)

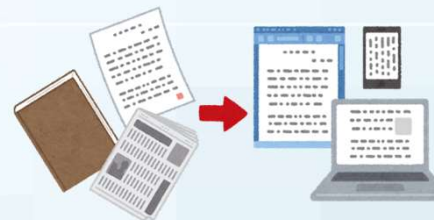
CROマネジメントの例 (eTMF)



各マイルストーン時点でのMetricsによるオーバーサイトの実施

マネジメント・ツールとしてのeTMF活用

TMFの電子化
タグ情報付加



システムによるMetrics管理
可視化(今まで見えなかったものが見えてきた)



治験の新たな評価基準と管理手法の変革
より効率的な管理手法
治験QMS/プロセス管理への移行



Metricsを用いることでeTMFを最大限活用できる

Metrics活用への課題

● データの蓄積と教育

- ✓ Metricsの導入やその閾値の決定にはある程度のデータの蓄積(いくつかの試験での実績)が必要(最初は“傾向分析”のつもりで取り組む)
- ✓ Metricsへの理解や利用者の**マインドセット**の変更

● マイルストーンやeTMFの設定

- ✓ 試験のマイルストーンと各文書の紐づけや**初期設定**はそれなりに大変
- ✓ 適時マイルストーン入力も必要(CTMS連携が解決)

取り組めばできること

● eTMF管理の範囲

- ✓ 安全性情報や治験薬の製造(GMP)などのeTMFと切り離れた文書の管理(所在情報のみをeTMFに登録)

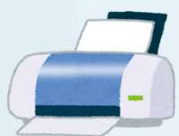
● 医療機関への対応

- ✓ 最高のパフォーマンスを得るには**医療機関側の電子化は必須**
- ✓ 異なるシステム間の**連携の仕組み**が求められる

eTMFでの医療機関との書類の授受

紙

連絡⇒印刷⇒手渡し/郵送⇒受領確認⇒スキャン⇒アップロード⇒QC⇒固定



電子ファイル

連絡⇒メール⇒受領確認(メール)⇒アップロード⇒QC⇒固定



電子(最も効率的で確実)

連絡(システム)⇒メール(システム)⇒受領確認(システム)⇒固定



(本スライドは発表には利用していません)

メールによる授受(非推奨)

- 現実的にPDFを添付する方法が使われている
 - ✓ 印刷して紙で保管しているので、問題になっていない
 - ✓ 厳密にはメールの保管や送受信記録作成が必要で煩雑

(事務連絡「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」の一部改正について 平成26年7月1日)

【交付側】

- ・送信メール及び受領返信メールを保存する。
- ・送信簿を作成し、送信者、送信日時、送信内容を記録する。
- ・電話等で、受領されていることを確認しモニタリング報告書等に記録する。

【受領側】

- ・受信メール及び受領返信メールを保存する。
- ・受信簿を作成し、受信者、受信日時、受信内容を記録する。
- ・代理受信を行う場合、本来の受領者へ交付されていることを検証できるように記録する。

システム/ツールを利用するほうが簡単

eTMFでの医療機関との書類の授受

● eTMFと連動するシステム(例)

✓ ファイル授受(リクエスト)

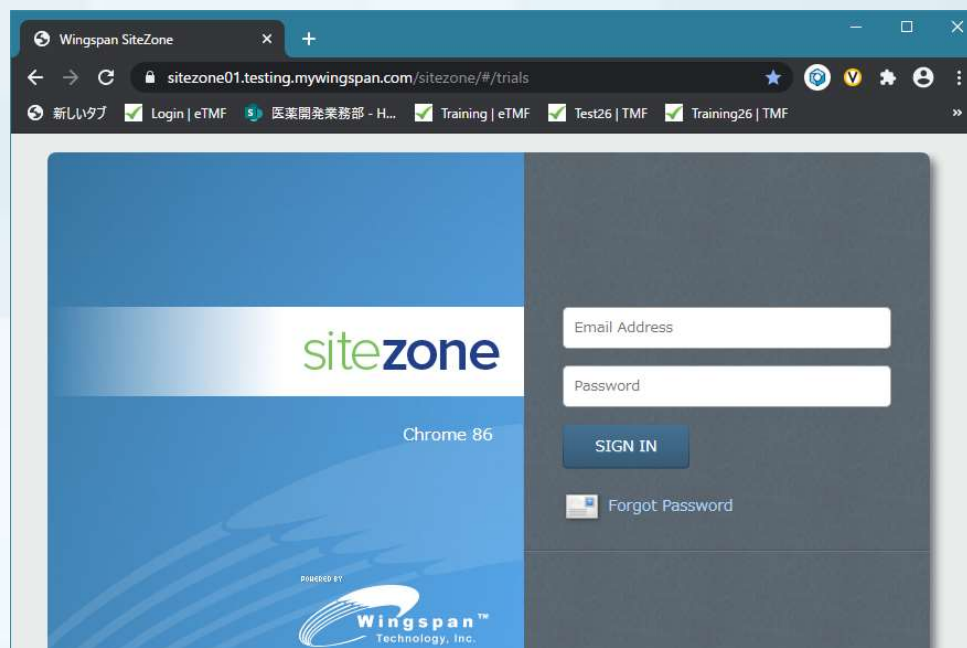
✓ タスク管理

✓ 署名

✓ 受領確認

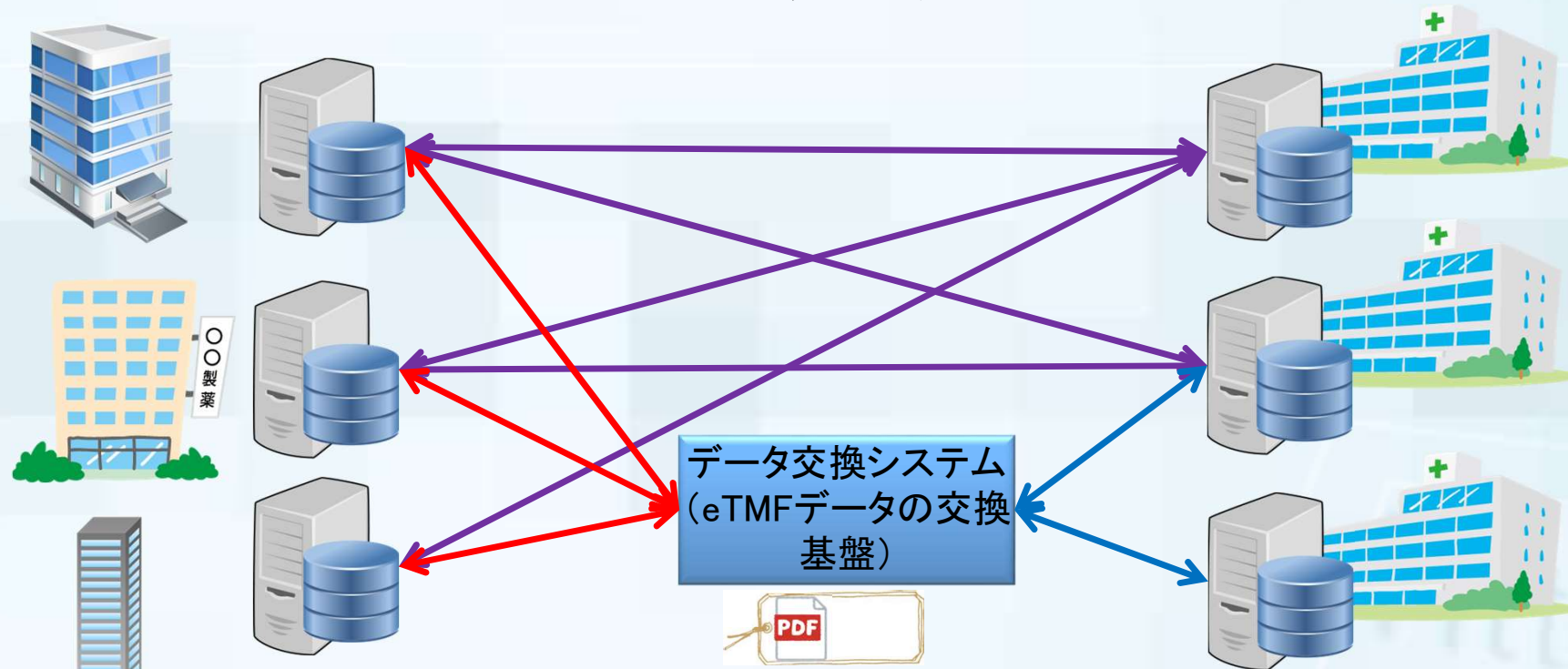
✓ メトリクス評価

✓ トレーニング



各社ごとにシステムが違うので・・・なかなか医療機関に使ってもらえない

eTMFでの医療機関との書類の授受



EMS等の共通eTMF交換フォーマットを
利用して、システム間連携を構築する

なかなか実現はしていない...

4.参考情報

① EMAのTMFガイドライン

「Guideline on GCP compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials」

1. Executive summary
2. Introduction
3. TMF structure and contents
4. Security and control of TMF
5. Scanning or transfers to other media
6. Archiving and retention of TMF
7. References

1. 概要
2. 序論
3. TMFの構成と内容
4. TMFのセキュリティと管理
5. スキャンとメディア変換
6. TMFのアーカイブと保持
7. 参考情報

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf

4.参考情報

② TMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料 製薬協 電子化情報部会TF3が作成し2022年3月公開

- eTMFとTMF Metricsの活用に向けて(PDF)
- eTMF(electronic Trial Master File) とTMF Metricsの活用に向けた基本事項の解説資料(PPTX)



各Metricsの解説や活用事例を紹介
各社での教育用資料としても活用できる体裁

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/electronic_trial_master_file.html

4.参考情報

③ 治験関連文書の紙原本の電子化に求められること(Certified Copyの運用を中心に) 製薬協 電子化情報部会TF3が作成し2022年4月公開



医薬品評価委員会

治験関連文書の紙原本の電子化に求められること (Certified Copyの運用を中心に)

電子化情報部会

医薬品評価委員会電子化情報部会タスクフォース3 (Certified Copy チーム) の2021年度成果物を掲載しましたのでご連絡致します。

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 電子化情報部会タスクフォース3では、治験関連文書の電子化推進を継続して取り組んでおります。治験関連文書の電子化の必要性が高まっている中で、この度、これから治験関連文書の電子化を検討する会社を対象に「紙媒体から電磁的記録を作成し、それをCertified Copyとして管理すること」に焦点をあて、GCP領域下でのeTMFシステムの利用を前提としたCertified Copy の管理体制構築や運用に必要とされる項目や留意点を示した本資料「治験関連文書の紙原本の電子化に求められること (Certified Copyの運用を中心に)」を作成しました。

本資料が、治験関連文書の電子化やeTMFシステムの普及に取り組む方々の一助となれば幸いです。

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
電子化情報部会 2021年度 タスクフォース3

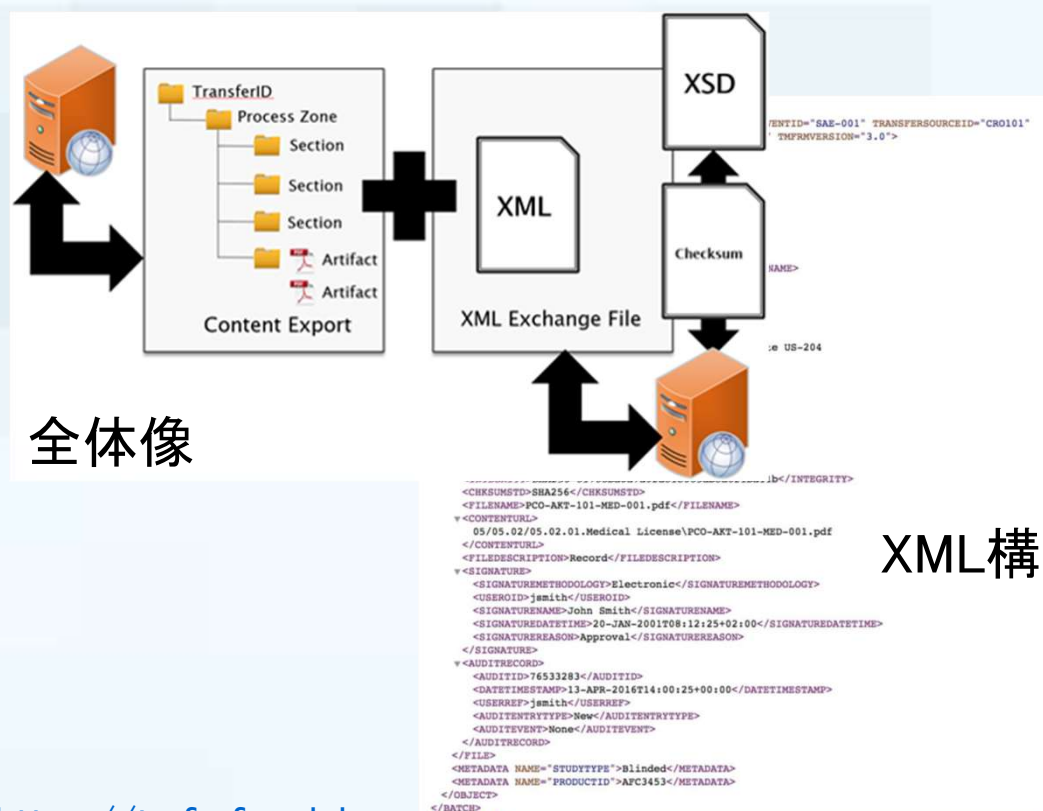
📎 治験関連文書の紙原本の電子化に求められること (Certified Copyの運用を中心に) (886KB) 

eTMFシステムの利用を
前提としたCertified Copy
に求められること/留意点

https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/digitization_of_paper_20220401.html

4.参考情報

④ Trial Master File Reference ModeのExchange Mechanism Standard(EMS)



・文書ファイル(PDF)を含むXML(メタデータ)のパッケージ

・一部のeTMFシステムでは、“エクスポート機能”の実装

<https://tmfrefmodel.com/ems>

まとめ

「電子化目的のeTMF」

⇒「eTMFはMetrics活用によるマネジメントツール」

将来的なDCTを見据えた、電子化と効率化を促進

⇒業務の変革とマインドチェンジ

eTMFベンダーのデータ交換に関する協力にも期待



ご清聴ありがとうございました。

