

シンポジウム1 ●日本における海外査察の受入状況とCRCの役割：CRCとしてFDA・EMA査察に備えよう

FDA 査察の経験と対策——医療機関の立場から

杏林大学医学部附属病院臨床試験管理室

久保光子

はじめに

わが国の国際共同試験は着実に増加傾向にある。国際共同試験が増加するに伴い、今後、わが国においても外国の規制当局の査察を受ける機会が増加すると予想される。しかし、わが国は外国の規制当局の査察経験が少ないため、情報に乏しい。何をどのように準備をすればよいのか不明な点が多く、杏林大学医学部附属病院が2012年にFDA査察を経験した時は、治験依頼者も日本でのFDA査察経験がなく、杏林大学医学部附属病院も海外査察の経験がなかったため、模索しながら協力し合い準備を行った。このような経験から、実際に査察を受けた治験依頼者や医療機関がどのような対応を行ったのか、情報を共有することは有用であると考え。杏林大学医学部附属病院がFDA査察を受けた際、どのような準備を行い、どのような視点で査察が実施されたのか、具体的に事例を紹介する。

1 FDA 査察について

1) FDA 査察の種類

①承認前の査察 (Routine Inspection)

申請品目について、有効性・安全性が正しく評価されていたこと、治験が各種手順書・規制要件に従って実施されていたことを確認するために実施される。

調査対象となる医療機関は、①症例数が多い、②FDA査察の経験がない、③データの傾向が他施設と異なる、などの理由から選定されることが多いとい

われている。

②特別な査察 (For Cause Inspection)

何か問題がある、または問題があることが疑われる場合に実施される。

2) FDA 査察終了後

①Form483

査察官が査察期間中に問題を発見した場合、最終日に責任医師宛に発行される。発行された場合は15日以内に回答を提出しなければならない。回答には、原因、問題点、具体的な改善措置と期日を記載する。

②EIR (Establishment Inspection Report)

後日発行される査察結果報告書で、結果は3段階に分類される。

- ・NAI (no action indicated) : アクション不要
- ・VAI (voluntary action indicated) : 自主的改善が必要
- ・OAI (official action indicated) : 公的措置の実施が必要

③Warning Letter

Form483に対する対応が不十分、または大きな問題点がある場合に発行される。

④NIDPOE (Notice of Initiation of Disqualification Proceedings and Opportunity to Explain)

Warning letter への回答にも問題点が残った場合に発行される最終通告。

⑤Disqualified List

繰り返される、または故意の不遵守などにより、

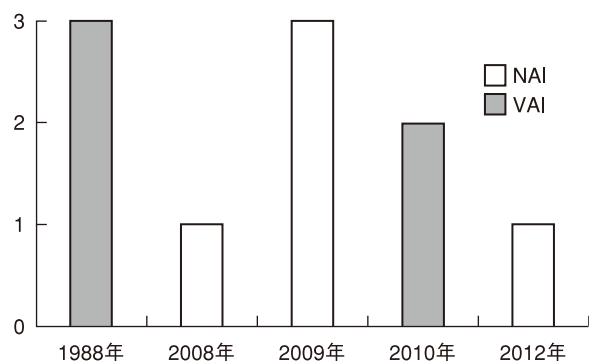


図 1 国内で実施された査察件数と結果

治験実施資格を剥奪された医師らのリスト。

⑥Debarment List

医薬品開発に関連する法規制を遵守せず、罪を問われる結果となった社会や個人のリスト。

これらの文書はFDAのサイトで公開されている。

2 過去、国内で実施されたFDA 査察

1) 査察結果

過去、国内で実施されたFDA査察は1988年に3施設、以降2008年まで実施されることはなく、2008年1施設、2009年3施設、2010年2施設、2012年1施設の計10施設であり、審査結果の内訳は、VAI 5施設、NAI 5施設となっている（図1）。

2) 査察時の対応

- ・ 治験責任医師は査察期間中、多くの時間を取られた。
- ・ 治験責任医師、CRC など、個別のインタビューが実施された。
- ・ 治験依頼者は発言できなかった。
- ・ 査察官より指名された者だけしか回答できなかった。
- ・ メモを見ながら回答していたら、メモを没収された。
- ・ 査察中の記録は遠慮するよう、指示があった。
- ・ 査察を実施している部屋は入室者の制限があった。

3 事前準備

過去、国内で実施されたFDA査察対応を参考に、準備を実施した。査察が実施されるまでのスケジュールを表1に示す。

表 1 FDA 査察までの流れ

日付	内容
2012/5/3	FDA から治験依頼者にFDA査察に関する連絡が入る
2012/5/12	FDA から治験責任医師へE-mailにて、FDA査察を実施する旨の通知書を受領する (Form 482)
2012/5/14	治験依頼者からPMDAへFDA査察を実施する旨を連絡する ※ PMDA より、FDA査察へ立会い希望の連絡を受ける (6/4)
2012/5/25	治験責任医師からFDA査察を受け入れる旨のレターをFDAへ提出 (治験依頼者経由) ※レター提出後、FDAからの連絡はない
2012/7/9～7/12	FDA査察実施

1) 臨床試験管理室と治験依頼者との打ち合わせ

実施回数：4回

参加者：CRC、治験事務局、CRA部門、QA部門
内 容：

- ・ FDA査察についての説明
- ・ 治験関連資料の再確認
同意説明文書、診療録等の原資料
必須文書、IRB関連記録、治験責任医師ファイル、治験薬関連記録
- ・ 総括報告書と原資料の整合性確認
- ・ 査察実施場所および必要な設備確認

2) 治験責任医師と治験依頼者の打合せ

実施回数：3回 (1～1.5時間/1回)

参加者：

治験責任医師、CRC、CRA部門、QA部門
内 容：

- 1回目 (26日前)：逸脱症例等の再確認
- 2回目 (12日前)：FDA査察についての説明
責任医師の責務等について再確認
- 3回目 (5日前)：想定質問による質疑応答
責任医師ファイル保管文書の再確認

3) 医療機関の準備

- ・ 全症例の同意文書・診療録等の原資料
- ・ 治験関連文書 (必須文書等)
- ・ 薬剤部・検査部の調整
インタビュー・見学可能日時の確認

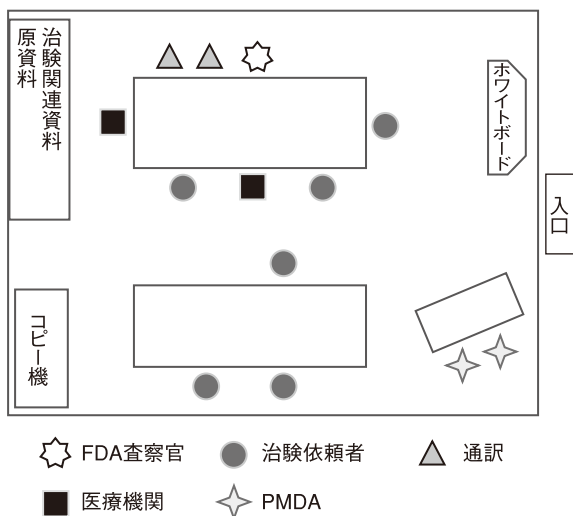


図 2 会議室レイアウト

- ・実施場所と備品の確保
十分なスペースで独立した静かな部屋
コピー機、冷蔵庫、ホワイトボード
- ・その他
院内のレストランを毎日予約（病院周辺に飲食店が少ないため）

4) 治験依頼者の準備

- ・通訳（2人）
 - ・「Confidential」のスタンプ
 - ・マスキングテープ（Post-it）
 - ・軽食（お菓子・飲み物）
 - ・宿泊先の提案
 - ・交通手配：成田から宿泊先
 - ・当日の案内：宿泊先から医療機関
 - ・新たに準備した資料
 - (1) 治験責任医師の治験実績リスト
 - (2) 治験責任医師の論文リスト
 - (3) 医療機関 SOP・IRB SOP の英訳
 - (4) 同意説明文書（施設版）の英訳
 - (5) 治験薬配送中の温度管理記録
- (3)～(5) の資料については、今回の査察では使用しなかった。

4 FDA 査察当日

1) 概 略

日 程：2012 年 7 月 9 日（月）～7 月 12 日（木）
当初は 7 月 13 日（金）までを予定していたが、1

日早く終了。

実施時間：

1 日目 8：00～16：30
2, 3 日目 9：00～16：45
4 日目 9：00～15：40

全日程、開始時間は 9：00 からの予定であったが、治験責任医師の都合により、1 日目は 8：00 から開始することとなった。4 日目は査察終了のため、予定より早く終了した。

参加者：

FDA 査察官 1 名、医療機関スタッフ（opening meeting と closing meeting は関係者全員参加。それ以外は適宜必要なスタッフが参加）、治験依頼者 5～7 名（担当 CRA と QA 担当者毎日出席）、PMDA 2 名、通訳 2 名。室内の配置を図 2 に示す。

2) Opening Meeting

7：45 開始。依頼者の案内により査察官が杏林大学医学部付属病院に到着。到着とともに名刺交換が開始され、名刺交換終了後、opening meeting が開催された。Opening meeting では、査察官の自己紹介があり、FDA ライセンスを提示。今回の査察は routine inspection である等の説明があった。

査察期間中の詳細のスケジュールは知らされておらず、治験関連部門の見学日時については、あらかじめ各部門と調整を行い、opening meeting の際、医療機関側からリクエストすることとしていたため、治験薬保管場所の見学、治験薬管理者へのインタビューは 5 日目にしたいと要望を伝えたところ、査察官より「最終日に疑義が生じた場合、査察期間中に解決ができなくなってしまうため、最終日は避けたほうがよいのでは？」とのアドバイスがあり、再度治験薬管理者と日程調整を行い 3 日目に実施することとなった。

Opening meeting 終了後は、関係者のみ部屋に残ればよいとのことで、事務、担当 CRC, CRA 部門、QC 担当者のみ残り、解散となった。

3) 査察官より確認された内容

① 治験責任医師の経歴について

履歴書、治験経験歴のリストの英訳を提出。

② 契約書の記載内容について

③ 治験実施計画書について

- ・全版数の合意記録と IRB 手続きの記録。

- ・選択除外基準について、英語版と日本語版の内容が一致しているか、通訳に確認。

④同意説明文書について

全被験者の該当する同意説明文書の版数の確認。
IRB 承認日、同意日と署名者の確認。

⑤主要評価項目の実施者および実施者へのトレーニング方法

⑥EDC について

- ・ID、パスワードはだれに発行され、どのように管理されていたのか。
- ・入力者の確認、責任医師による電子署名の手順。
- ・カルテやワークシートの記載内容と EDC の照合。EDC の入力内容と総括報告書との整合性の確認。

⑦安全性情報の情報提供について

ランダムに選択された 5 件の安全性情報が、医療機関に提供され、いつの IRB に報告されているか。

⑧治験薬関連

(1) 治験薬管理について

- ・治験薬管理表、ラベル、手順書、受領・回収書を確認。
- ・搬入数と回収数の整合性を確認(ボトル単位)。
- ・温度計の校正記録、温度・湿度記録。
- ・投与量の決定から被験者に治験薬が渡されるまでの流れ。
- ・投与量変更の理由

(2) 治験薬保管場所の見学

- ・保管庫の施錠、アクセス制限の確認。
- ・温度計と設置場所の確認。

⑨臨床検査部

臨床検査部の見学は行われなかった。

検査部の認定書の提示を求められたため、杏林大学医学部付属病院で取得している日本臨床衛生検査技師会 (JAMT) や米国病理医会 (CAP) の認定書を提示したところ、公的な機関の証明書ではないとのことで、CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) に基づく認定書の提示を要求された。

⇒**当院の回答**：(2012 年時点) ISO15189 が広まりつつあり、大学病院 15 施設で取得しているが、日本では公的な認定は一般的でない。当院は取得しておらず、日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) や CAP の認定を受けていることを説

明。また、JCCLS の認定はどのような方法で実施されるかを説明した。

治験依頼者は施設選定の際、どのように精度管理の確認をしていたのか。

⇒**治験依頼者の回答**：当該治験の開始当時、J-GCP には検査部の認定の規定が追加される前であった旨を説明。

日本の検査部の認定制度について、PMDA にも確認が行われた。

⇒**PMDA の回答**：日本には公的な認定はない。

最近、J-GCP に治験に使用される機器の精度管理について追加されたことを説明。

⑩選択・除外基準の確認

- ・選択・除外基準に関するチェックリストに基づき、全投与症例の適格性を確認。

⑪スクリーニングで脱落した症例の理由

⑫被験者の再スクリーニングについて

治験開始時より再スクリーニングは許容されていたが、治験実施計画書第 3 版以前には、そのことについて明記されていなかった。手順をより明確にするため、第 4 版から再スクリーニングが許容される旨、追記された。

査察官の見解：当初から再スクリーニングを認めていたならば、最初から治験実施計画書に記載されているべきだった。追記は、それ以前は認めていなかったとも解釈できるとの見解であった。再スクリーニングを許容する旨の医療機関と治験依頼者のやり取りは、電話で行われており、当時の J-GCP では重大なやり取りは記録に残すという規定が定められる前であったため、記録が残っていなかった。

⑬検査のタイミングについて

主要評価最終 visit は複数の検査があり、侵襲を伴うため入院を要する検査もあった。被験者の安全性を考慮し、治験依頼者と相談の結果、入院中の 2 日間に分けて実施した。治験実施計画書には 1 日で実施しなければならないとは明記されていない。

査察官の見解：治験実施計画書に複数日に分けて実施してよいとは規定されていない。Visit とは visit day であり、複数日に分けて実施することを許容しているのであれば、明確に治験実施計画書に規定または改定をするべきだった。これについて医療機関と治験依頼者の間で協議は行われていたが、⑫と同

様記録が残っておらず、記録に残しておくべきであるとのことであった。

⑭その他

- ・スケジュールの詳細は事前に情報がなく、毎朝発表された。
- ・治験責任医師への確認事項はほとんどなく、closing meeting 以外、同席を要請されることはなかった。しかし、治験責任医師は短時間であつても自主的に夕方参加をしていた。
- ・事実を一番把握している者が回答するほうがよいとの判断で、治験依頼者が回答する場面も多かった。
- ・そのつど確認したい資料を指定され、CRC は資料を提示し、読み上げた。英語の検査報告書であつても CRC が数値を読み上げ、通訳された。
- ・医学的判断に関する内容も CRC に確認された。CRC 業務の責務を超えていると思われる質問に対しては、CRC からは回答せず治験責任医師に確認するよう回答したが、問題にはならなかった。
- ・毎日、終了時に 1 日の講評があつた。問題点の指摘と改善点の提案。確認事項（宿題）は医療機関と治験依頼者それぞれに出題され、翌朝までに回答を用意した。
- ・治験関連スタッフへの個別インタビューは行われなかった。
- ・原資料以外のメモを見ながら対応をすることができた。
- ・E-mail、携帯電話の利用は自由で、査察官の確認事項に即答できないような場面では、依頼者が迅速に外部と連絡を取ることが可能だった。
- ・施設見学は治験薬保管場所のみ。
- ・英会話ができる者も通訳を介し、回答を行った。
- ・コピーは 2 部（FDA 提供用と医療機関用）取り、FDA 提供用には「Confidential」のスタンプを押印。
- ・要望された原資料のコピーは 300 枚強。

4) Closing Meeting

Form483 は発行されなかった。

①査察官からのコメント

良かった点：

- ・すべての治験行為、検査が治験実施計画書で規定されたとおりに実施され、記録も適切に残されていた。
- ・医療機関のスタッフ、治験依頼者は専門的な知識も豊富で、適切に治験を実施していた。

今後の改善点：

- ・医療機関は治験依頼者との協議や問い合わせ内容の記録を残しておくべき。
- ・治験のデータや質に影響を及ぼす機器は、年に 1～2 回校正を行うことが望ましい。

5 FDA 査察終了後

2012 年 11 月 8 日、責任医師宛の審査結果の手紙を郵送にて受領。FDA のホームページに結果として「NAI」と掲載された。

ま と め

杏林大学医学部附属病院が受けた FDA 査察は、過去、国内で実施されたものとは進め方が大きく異なっていた。このことから、査察官のスタイルや考え方によって、査察の進め方が全く異なると考えられる。

査察官のコメントにもあつたが、依頼者との重要な協議事項は記録に残す。医療機器は定期点検を実施し校正の記録を残すことが重要であると考え。また、医療機関では把握していない部分についても査察官から確認がされるため、治験依頼者と協力し合い対応することが重要である。

参考文献

FDA ホームページ Clinical Investigator Inspection Search