

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 EMA 査察の経験とその対策

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター

吉岡 まみ

はじめに

近年、わが国における治験届出件数は増加している。特に国際共同治験届出件数の増加は周知の事実である。医療機関における国際共同治験の受託件数も増加傾向にあり、東京都健康長寿医療センターにおいても、受託する治験の多くは国際共同治験となっているのが現状である。

このような状況のなか、2013年5月、ある治験で欧州医薬品庁(EMA)の査察を経験した。わが国においてEMA査察を経験した医療機関は少なく、その対策について参考となる情報が得られない状況であった。よって、他の医療機関で経験したFDA査察の情報を頼りに準備を行い、査察に対応した。

本稿では、東京都健康長寿医療センターにおいて経験した査察について、査察当日までに準備した内容を紹介するとともに、査察当日の流れや査察官が確認した事項についても紹介する。また、本査察において査察官より指摘された事項を項目ごとに提示し、それぞれの項目について、東京都健康長寿医療センターが採った対応策を述べることとする。

1 査察前までに準備または確認した事項

1) 査察対象となった治験の背景

東京都健康長寿医療センターで査察の対象となった治験は、2009年に外資系企業より依頼された第Ⅲ相試験であった。オーストラリア、ドイツ、フランス、USA、そして日本で実施された国際共同治験である。国内における東京都健康長寿医療センターの

実施症例数は16例で、2番目に多かった。本治験は2014年4月に終了報告を行い、無事終了している。

東京都健康長寿医療センターがなぜ査察対象となったのか、その明確な理由は不明であるが、症例数が他施設に比べて多かったことがその理由のひとつとなりそうである。このほか、本治験特有の事情が査察施設として選定された可能性もある。詳細は記載できないが、本治験で重要となる画像診断のほか、治験終了後のフォロー体制も他国より積極的に取り組んでいたことが、選定された理由として推察される。後述するopening meetingにおいても、査察官と責任医師との間で、治験終了後のフォロー体制について意見交換がなされていた。

2) 査察実施連絡から当日までの流れ

査察実施の連絡は、2013年3月に治験国内管理人(CRO)より、査察実施のnotification letterにて東京都健康長寿医療センターに知らされた。東京都健康長寿医療センターとして、査察受け入れの意思を表明し、CROを介して査察日程の調整を行った。詳細を表1に示すので、参照されたい。

3) 当日までの準備事項

ここでは、実施医療機関として準備した内容を紹介する。主にFDA査察において準備した事項を参考にさせていただいた。

①会議室の予約

FDA査察では、資料を搬入して閲覧できるスペースやコピー機を設置できるスペースを確保するために、適切な広さの会議室を準備したとの情報を得て

表 1 査察実施連絡から当日までの流れ

時期 (2013 年)	EMA	治験依頼者 (海外)	治験国内管理人 (日本)	東京都健康長寿 医療センター	PMDA
3/5	査察実施決定 →	査察実施の Notification letter →	治験国内管理人 を介して提出 →		
~3/13	←	←	治験国内管理人 を介して提出 ←	査察受託書 ←	
4 月	←	←	査察日程の調整 →		
				← PMDA 同行の 申し入れ	
4/15~5/2			モニタリング実施 →		
5/9~5/10	査察		査察同行	査察	査察同行

いた。本治験でも必須文書や症例ファイルの量は膨大であり、さらに診療録は紙媒体であったため、すべての被験者の診療録と症例ファイル、必須文書を搬入し、保管するスペースを得るためには、院内において一番大きな会議室を確保する必要がある。また、閲覧スペースについては、症例関連の資料を確認できるブースと必須文書を確認できるブースに分けて確保し、その中間にはコーヒープレイク用のスペースも確保した。当初、コーヒープレイク用のスペースを確保する予定はなかったが、FDA 査察時には用意され、査察官はコーヒースタッフを片手に、お菓子をつまみながら資料を確認していたという情報が得られたため、CRO の方々の協力を得て、準備することにした。このほか、会議室にコピー機を設置するか否かの検討を行った。もともと、コピー機を設置する方向で準備をしていたが、東京都健康長寿医療センターの事情により設置はしなかった。東京都健康長寿医療センターは、査察を受け入れた3週間後に病院の移転を控えており、コピー機を確保することが難しい状況であった。よって、コピー機の設定について、査察官より意見を求められた場合は、そのような事情があることを説明し、理解を得ることにした。資料のコピーが必要とされた場合は、その都度、対応することでCROと確認し、会議室の準備を終えている。

②院内ツアーの要請

院内視察については、CROより実施されないのではないかと情報を得ていたが、断定はできない

ため、査察前に提示されるアジェンダを待って、対応することにした。しかし、アジェンダは提示されず、事前に情報が得られなかった。このため、院内視察が実施されることを前提に関連部署に協力を要請し、準備を整えたが、先にも記載したとおり、病院移転の関係で治験中に行った検査の実施場所はすでに閉鎖しており、査察官を案内できたとしても、限られた部署のみとなることは、事前に査察官に説明することにした。

③英語版組織図の作成

英語版組織図はFDAでは必須であったという情報を得ていたため、査察決定後、速やかに提示できるよう準備した。

4) 当日までにモニタリング等で確認した事項

ここでは、モニターとともに確認した内容を紹介する。査察実施まで限られた時間のなかで、症例関連の資料のほか、レターなども含めた必須文書のすべての確認を行った。

①よくレビューされる原資料や必須文書などの書類について確認

- ✓ 契約書 ✓ 治験スタッフリスト
- ✓ スクリーニング名簿 ✓ 画像記録
- ✓ 診療録・CRC 記録 ✓ 治験薬関連文書
- ✓ 履歴書 ✓ 研修記録 ✓ Financial disclosure
- ✓ IRB 関連資料 ✓ 検体処理の記録(保管温度)
- ✓ 検査機器の certification
- ✓ 治験依頼者との corresponding

上記に示した資料を主に確認したが、これ以外に

表 2 査察当日のスケジュール

1 日目	8 : 30 ~ 9 : 45	Opening Meeting
	9 : 45 ~	症例関連資料, 文書・治験薬関連資料の確認
	12 : 30 ~ 13 : 30	昼食
	13 : 30 ~ 16 : 00	症例関連資料, 文書・治験薬関連資料の確認
2 日目	9 : 00 ~ 11 : 00	症例関連資料, 文書・治験薬関連資料の確認
	11 : 00 ~ 12 : 00	Closing Meeting

も先に記載したとおり治験依頼者より提供されたレターなどが保管されているかなど, 本治験特有の資料についても確認した。

②原資料と CRF 間の整合性を確認

過去のモニタリングですでに確認済みであったが, 再度, 原資料と CRF との整合性について確認した。特に SAE 症例と中止症例については, その経緯と原資料の記録について確認を行った。

③すべての被験者について同意説明文書による同意取得状況を確認

文書による同意取得状況についても, すでに過去のモニタリングで確認をしているが, 本治験では同意説明文書が複数回改訂されていることから, すべての被験者について改訂された文書による同意取得状況を再確認した。

④SAE 症例と中止症例の経緯と記録を確認

本治験では SAE 報告をしており, その症例について, SAE 発生状況やその後の経過について再確認している。同様に中止症例についても中止に至った経緯について, 再確認を行った。

2 査察の実際

1) 査察の日程と当日のスケジュールについて

査察は 2013 年 5 月に 2 日間の日程で行われた。東京都健康長寿医療センターの査察前に, 国内における他の医療機関でも 2 日間の日程で査察が行われている。査察官は 2 名であり, 通訳者は依頼者が手配した 1 名が同行した。

当日のスケジュールは表 2 に示したとおりである。まず, 治験責任医師を交えて opening meeting が行われた。この meeting は 1 時間以上にわたって行われた。内容については, 後述する。Meeting 後は, それぞれの査察官が症例関連資料と文書・治験薬関連資料の確認を開始した。途中, コーヒーブレイク

をしたりするなど, 終始和やかな雰囲気の中で行われた。2 日目は, 査察開始前に meeting が行われることはなく, 1 日目と同様に文書の確認が始まった。これは午前中のうちに終了し, 最後に closing meeting が責任医師を交えて行われた。こちらの内容も, 後ほど紹介することとする。

2) Opening Meeting の内容

Opening meeting は東京都健康長寿医療センターの治験管理センター長, 治験責任医師や治験スタッフ, モニターを交えて開始された。まず, 査察官より身分証の提示があり, 今回の査察の目的や査察の観点について説明があった。目的については, “Routine Inspection” であること, 査察の観点は “Patient Safety” と “Integrity” であることが伝えられた。査察はグローバルな視点で行われ, 治験をどのようなシステムで実施しているのか確認すると説明された。事前にアジェンダが示されることはなかったが, ここで査察スケジュールの提示があり, 査察報告書作成の目的, 報告書内に口頭でやり取りした内容を盛り込むなどの説明があった。また, 報告書に対する回答は迅速に対応してほしいという要望もあった。

査察官からひと通り説明があった後, 医療機関側への質問が行われた。まず, 東京都健康長寿医療センターの概要について説明を求められたため, 治験管理センター長より歴史から現在の診療体制について説明がなされた。あらかじめ, 英語版組織図も用意していたが, それを用いることなく口頭説明のみで問題なく終了した。また, 治験責任医師に対しては, どのようにして本治験に関わることになったのか, 被験者をどのようにリクルートしたのかという被験者組入れに至る経緯についての説明を求められた。このほか, 分担医師は治験を理解しているか, 教育は十分されているか, なども質問され, 責任医

表 3 対象資料一覧

査察官	A 氏	B 氏
役割	症例関連資料の閲覧 ◎ワークシート ◎カルテ	文書関連資料・治験薬関連資料の閲覧 ◎治験実施計画書・治験薬概要書 ◎同意説明文書
査察内容	➤被験者が署名した同意説明文書の版数と説明日時と同意日時の前後関係を確認 ➤被験者の署名の筆跡を確認 ➤治験薬投与後に発現した AE の事象名、発現日と消失日の確認 ➤死亡した被験者の死亡日と死因を確認 ➤治験薬投与日と画像データ記録日が同日か確認 (本治験特有のこと) ➤SAE の報告方法について確認	➤スクリーニング名簿と被験者識別コードリストを確認 ➤Delegation Log を確認 ➤Site visit log と依頼者から提供されたレターを確認 ➤Source data identification を確認 ➤秘密保持に関する同意書を確認 ➤本治験で実施された企業監査の指摘事項を確認 ➤治験責任医師・分担医師の履歴書を確認 ➤治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書のすべての版数について、IRB への申請日と結果通知日を確認 ➤継続審査の実施について確認 ➤賠償責任保険契約付保証書の確認 ➤契約書の確認 ➤治験薬概要書の受領書と受領日を確認 ➤治験薬取扱い手順書を確認

師が回答している。被験者をどのように組み入れたかについては、meeting の半分以上の時間を費やしてディスカッションが行われた。

ここで、査察官から言われた印象に残る言葉を以下に紹介する。

- ・『質問は、こういった仕組みで治験が行われてきたかを査察官が理解するために行います。』
- ・『治験は煩雑ですので必ず間違いが起こります。査察官の教育訓練において「何も間違いを見つけられない査察官は、1 週間滞在を延長せよ」と言われます。まったく間違いがない治験は逆に「あやしい」のです。われわれは単なる間違いや記載ミスを大きな問題とはとらえません。』

3) 査察対象資料について

査察官が当日どのような資料を確認したのかを紹介する。査察官は先述したとおり 2 名である。ここでは、A 氏、B 氏とよぶことにする。A 氏は症例関連資料の確認を行い、B 氏は文書関連資料や治験薬関連資料について確認を行った。詳細は表 3 に示すので参照されたい。A 氏は症例ファイルを主に確認していたが、途中、診療録による確認も行っていた。また、同意取得状況については、すべての被験者について確認を行った。B 氏はあらかじめ作成してき

たと考えられるリストを手し、治験実施計画書や治験薬概要書の版数、IRB での審議状況の確認を行った。

以下、ワークシートを重点的に閲覧していた内容と、カルテまでさかのぼって確認した内容を簡単に紹介する。

◇ワークシート	◇カルテ
✓検査・観察項目	✓同意取得状況
✓投与・服薬状況	✓SAE
✓有害事象	✓逸脱症例
✓併用薬	✓死亡例の状況

上記項目について、査察官 A 氏がメモした内容を以下に記載する。

- ✓同意日
- ✓治験薬投与後に発現した有害事象の事象名、発現日、消失日
- ✓死亡例の死亡日・死亡原因
- ✓プライマリーエンドポイントに関わる検査の実施日

4) 査察終了 (Closing Meeting)

査察は当初の予定よりも早く終了した。終了後は治験責任医師を交えて closing meeting が行われた。まず、査察官より査察結果の概略について説明があった。今回の査察では、「データ削除につながるよ

うな大きな問題はなかった」と伝えられた。そして、査察官が確認した内容について説明された。

- ①全版数の治験実施計画書の提供とその合意書の保管状況
- ②同意説明文書の作成・保管について
- ③依頼者より治験届の写しの提供について
- ④治験実施計画書や治験薬概要書、その他 IRB の審議状況
- ⑤治験薬概要書と安全性情報を治験責任医師が受領した記録について
- ⑥健康被害の補償に関する資料の提供について
- ⑦治験依頼者によるモニタリング・監査の実施状況
- ⑧スクリーニング名簿/被験者識別コードのリスト作成について
- ⑨Delegation List の作成について
- ⑩施設スタッフのトレーニング記録について
- ⑪中央ラボとの資料授受記録について
- ⑫治験薬の取扱い状況
- ⑬有害事象の報告について
- ⑭同意取得について
- ⑮原資料について
- ⑯eCRF の写しの保管について
- ⑰治験依頼者から施設への CSR の提供状況

以上が査察で確認された事項である。これらをふまえて、査察官より指摘事項が述べられた。詳細は次項以降に説明するが、この meeting 内で同意取得に関する指摘について、治験責任医師と議論が交わされた。この内容も合わせて紹介する。

3 査察における指摘事項

1) 指摘事項の一覧

まず、東京都健康長寿医療センターが今回の査察でどのような指摘を受けたかを一覧にしてみた。このなかには major な指摘から minor, comment までが含まれている。個々の指摘事項の詳細については、次項にて述べたい。

- ①同意取得について
- ②トレーニング記録の作成・保管について
- ③Delegation List/署名印影一覧について
- ④スクリーニング・被験者識別コードのリストについて

- ⑤原資料について
- ⑥中央解析結果の受領に関して
- ⑦eCRF (写) の保管について
- ⑧治験届 (写) の提供について
- ⑨治験薬概要書受領書の受領・保管について
- ⑩依頼者から CSR (写) の提供に関して

2) 指摘事項の詳細～Major な指摘事項から Comment まで～

次に、指摘事項の詳細について紹介する。まず、major な指摘を受けた同意取得に関することから紹介したい。続いて minor な指摘事項, comment を続けることにする。それぞれの指摘事項について、指摘された背景や対応策も一緒に紹介しているので参考にしてほしい。しかし、あくまでも本治験の依頼者と医療機関としての対応策であり、必ずしもこのとおりである必要はないと考えている。

2)-1 Major 1 同意取得に関する指摘事項

[被験者候補および代諾者が同意説明文書に署名する前に治験責任医師が署名していた]

ヨーロッパでは、医師が署名した書類を渡すことは silent pressure につながるのを避けられていると、査察官より説明があった。今回、治験依頼者より提供されていた同意書案は以下のとおりである。

医師	説明日時：	年	月	日	時	分
患者	同意日時：	年	月	日	時	分

治験受託当時、責任医師は治験依頼者と同意取得のプロセスについて協議している。この時、依頼者より提供された同意書案は、わが国においてはポピュラーな形式であり、修正することなくそのまま採用することで合意している。よって、すべての同意書について、医師署名欄に説明日時を記載する形式をとり、被験者は治験責任医師・分担医師よりも後に署名せざるをえない状況となった。しかし、このプロセスが silent pressure につながり、避けるべきと指摘を受けたため、対応策を提示した。それが以下の内容となる。今回の指摘は、同意そのものに問題があったわけではない。よって、この件について、これ以上問題にはしないと査察官からコメントを得ている。単に、医師が先に署名した文書を渡したことのみに問題となった。

対応策：今後実施する治験では、被験者が同意書に署名した後、治験責任医師または分担医師が署名

する。治験について説明を行った記録は診療録に残すこととする。

2)-2 Minor 1 トレーニング記録の作成・保管に関する指摘事項

〔治験経験がない治験責任医師に対する GCP トレーニングの実施時間が不十分であった〕

今回の治験で治験責任医師となった医師は、これまで治験責任医師の経験がなかった。治験実施前に治験依頼者より GCP トレーニングが行われたが、提供された資料に「この研修は所要時間が 25 分かかります」と記載されており、これを確認した査察官は、実施時間について不十分であると判断したと思われる。GCP トレーニングとして、どれくらい実施するのが適当であるのかは、具体的に査察官からは示されなかったが、治験責任医師として相応のトレーニングが必要であると考え、依頼者とともに対応策を考えた。

対応策：今後実施する治験では、治験依頼者とも協議しながら、医療機関として十分な GCP トレーニングを実施する。また、今回の治験においては、改めて治験責任医師に GCP トレーニングを実施する。

2)-3 Minor 2 Delegation List/署名印影一覧に関する指摘事項

〔Delegation List は作成されていたが、おのおののサインと具体的な役割が記載されていなかった〕

治験依頼者は、治験責任医師・治験分担医師・治験協力者の一覧と委任業務範囲を記載した delegation list を受領していたが、一部、治験協力者の署名が記載されていなかったことが指摘の対象となった。また、委任された分担医師の履歴書については、delegation list と一緒に保管すべきとコメントされた。委任が的確であったか否かについては、治験分担医師の履歴書と治験責任医師のインタビューから問題ないとされた。

対応策：今回の治験で使用した delegation list を見直し、必要な個所を追記・修正する。また、署名の記載が漏れていた個所については、追記したが、すでに退職していた CRC については、そのままとした。

2)-4 Minor 3 スクリーニング/被験者識別コードリストに関する指摘事項

〔スクリーニング名簿が不完全であった〕

今回の治験でスクリーニング名簿は作成していたが、査察官より、名簿には以下に該当する患者全員を記載する必要があると指摘された。

- ①治験の説明を行い、治験参加の同意を取得した患者
- ②治験の説明を行ったが、同意が得られなかった患者
- ③医師が適格性を考慮したが、何らかの理由で治験の説明を行わなかった患者

本治験で作成していたのは「スクリーニング名簿」と「被験者識別コードリスト」である。「スクリーニング名簿」には先に示した②を記載し、「被験者識別コードリスト」には①を記載していた。しかし、「スクリーニング名簿」において screening failure 症例が組入れに至らなかった理由の記載はされていなかったため、これについては記載するよう指摘を受けた。また、opening meeting の際、治験責任医師が適格性を考慮したが治験の説明を行わなかった患者の存在が明らかとなったため、これについても、「スクリーニング名簿」に記載すべきとされた。査察官から指摘された「スクリーニング名簿」と「被験者識別コードリスト」とは以下の内容のことを言う。

Screening List：適格性を考慮したすべての患者を記録することを目的とするもの

Patient Identification List：治験に組み入れられ、治験薬が投与されたことを特定することを目的とするもの

よって、「スクリーニング名簿」には、「被験者識別コードリスト」に記載された患者についても記載しなければならないことになる。これをふまえて対応策を講じている。

対応策：スクリーニング名簿には、治験参加の同意が得られなかった患者も記載する。しかし、今回の治験では、エントリーが数年前になるため、先に示した③を記載するのは難しく追記は行わなかった。今後の治験では指摘されたとおり名簿を作成する。

2)-5 Minor 4 原資料に関する指摘事項

[同じ記録が複数の場所に記載されており、どれが source data なのか特定できない状態である]

Source data identification sheet を作成していたが、一部の source data をワークシートや診療録など複数箇所に記載していたため、特定することができなかった。数年前の治験であったため、徹底できていなかった部分もある。

対応策：Source data identification sheet を修正し、今後、実施する治験では source data が特定できるよう記録を残す。

2)-6 Comment 1 施設に CSR (写) が提供されていなかったことについて

査察時に CSR の提供を受けていなかったため、できるだけ早く提供してもらうようにとの意見をいただいた。これは治験依頼者サイドの都合もあると思われるので、協議しながら対応していくこととした。

4 今後取り組むべき事項について

1) 文書同意取得までのプロセスを統一

今回、major な指摘を受けた同意取得に関して、対応策を実行するために、東京都健康長寿医療センターでのプロセスを統一していくこととした。プロセスは図 1 のとおりである。

医師が患者に治験の説明を行った場合には、その内容をカルテに記載することを徹底し、同様に CRC 記録にも記載する。説明が複数回となった場合は、その都度、カルテに記載するよう依頼する。

医師には、今回の指摘内容を説明し、カルテ記載の重要性を認識していただくよう、CRC より説明させていただいている。現在のところ、問題なく実行できており、今後も継続していこうと考えている。

2) GCP トレーニングの実施

これまで対応できていなかった GCP トレーニングについて、治験に関わる医師には、e-learning を

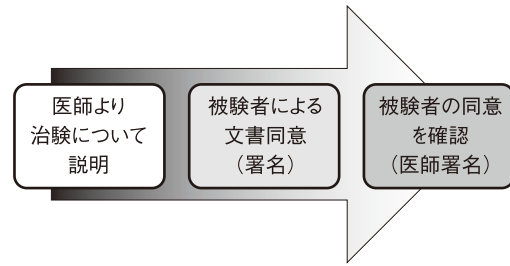


図 1 文書同意取得までのプロセス

受講いただくことで準備を進めている。時間を要するトレーニングは、協力を得られにくい、治験を実施するうえでは必要不可欠であるため、東京都健康長寿医療センターとして取り組むべき事項として、医師に説明しているところである。CRC についても同様にトレーニングを定期的の実施し、必要な知識を習得するようシステムの構築を検討している。

おわりに

今回、EMA 査察を通して、これまでとは違った視点でいろいろな意見をいただき、とても勉強になったと感じている。国によって、治験に対する考え方に多少の違いはあるかもしれないが、被験者の安全性を第一に、高い倫理観をもって正確に治験を実施していれば、海外査察を受け入れる際も、特に身構える必要はなく、大きな問題にはならないと思われる。今回指摘された事項については、東京都健康長寿医療センターとして対策を講じる必要があったが、すべての医療機関が同様に対策を講じる必要はない。特に同意取得に関する指摘については、そのプロセスが重要であり、治験依頼者と十分協議すべき内容と考えている。

この EMA 査察の経験について、治験依頼者や医療機関などと広く情報を共有することで、より質の高い治験が今後実施されることを望む。