

著作権利用 許可区分	ダウンロード	印刷	二次利用
B	○	○	×



## 新型コロナ禍における治験・臨床試験における工夫・事例の紹介

○濱口 亜希、加藤 敏貴、並木 治美、見原 昌人

一般社団法人 日本QA研究会 共通特別プロジェクト2



本演題発表に関連して、開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

# 1. 目的

新型コロナウイルス感染症の蔓延により、臨床試験が様々な影響を受けた。これに対し企業やアカデミア等において、実施医療機関と協力してリモートモニタリング等の工夫が行われた他、リモート調査に関する通知が発出される等、臨床試験への影響を最小化する様々な取り組みが行われている。

日本QA研究会共通特別プロジェクト2（K-T-2）では、コロナ禍のもとで臨床試験の信頼性確保のために実施された工夫や事例をK-T-2メンバーから収集し検討を行った。本発表では、収集した事例を紹介するとともに、検討の中で気づいた緊急下（パンデミック、自然災害）での臨床試験実施における留意点について整理することで品質マネジメントの定着・向上へ寄与することを目的とした。

## 2. 方法

コロナ禍においてK-T-2メンバー（12社）が関わった臨床試験における工夫や事例を収集した。実施医療機関が対応するにあたって影響の大きかったモニタリング及び監査、並びに適合性調査対応の工夫や事例について背景や課題を検討し、その過程で見いだされた信頼性確保に必要な留意点を整理した。



### 3. 事例 1 モニタリング：リモートモニタリング

医療機関の状況	対応・工夫	課題点
<ul style="list-style-type: none"><li>◆ 緊急事態宣言下、オンサイトSDVができなくなった。</li><li>◆ 宣言解除以降、各社SDV申し込みが殺到し、予約が取れない状況が継続した。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ オンサイトSDVができない実施医療機関について代替SDV（電話などによる確認）によりEDCのデータロックを実施した。</li><li>◆ 訪問制限があったため、医療機関の手順に従ったモニタリング手順書を作成し、リモートモニタリングを実施した。</li><li>◆ リモートモニタリング実施にあたり、電話会議・ビデオ会議システムが有用であった。</li><li>◆ RBA（Risk-based approach）の考え方によるサンプリングSDVの手順が整備されていたので活用し、最小限のSDVができた。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ リモートモニタリングでは医療機関の負担が増えた。（リモートモニタリングに供するために文書をCertified Copyにすることに時間を要した等）</li><li>◆ オンサイトで直接閲覧の頻度が低下、あるいは閲覧時期が遅くなる状況下で、モニターによる逸脱発見が遅れる。（CRCとのコミュニケーションが減った結果、逸脱の定義の共有が不十分、ミスコミュニケーションが起きる、等）</li></ul>

# 【リモートモニタリングに関する留意点】

治験依頼者は、出口管理（100%SDV）から、プロセス管理へ変化している。

プロセス管理の手法として、RBAによるサンプリングやリモートモニタリングが使われている。

モニタリングは重要なプロセスに着目される。

重要なプロセスの大部分は実施医療機関で行われる

実施医療機関と治験依頼者が協力して、病院の実情に応じたQMS（Quality Management System）構築を行い（自律し）、治験の実施プロセスに着目し、プロトコルのリスクマネジメントの観点から重要な事項を双方で理解することで、逸脱の早期発見・事前対策にもつながると考える。

治験依頼者

実施医療機関



### 3. 事例2 監査：リモート監査・ハイブリッド監査\*

医療機関／CROの状況	対応・工夫	課題点
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療機関の訪問に人数や時間に制限がかけられ、監査の訪問が難しくなった。（モニターの訪問は良いが、監査は遠慮してほしい、監査は1日／半日で終了させてほしい、監査はX時～Y時迄、等）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● リモート監査・ハイブリッド監査を実施した。</li> <li>● 確認資料は、編集・印刷不可のPDFをメール添付や、治験依頼者のクラウド（印刷やダウンロード不可のシステム）に格納してもらった。</li> <li>● 院内電子カルテの遠隔閲覧権（閲覧者、閲覧範囲の制限付与、期間限定等）を取得し確認した。医療機関に保管されている必須文書をWeb会議システムでカメラ前に映していただき確認した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 電磁的記録で資料を確認する場合、ひとつのモニターで複数資料の確認は時間がかかり、精度が低下する可能性がある。</li> <li>● カメラでは解像度の関係から書類の内容を読み取ることは難しく、タイトル、日付や署名などの確認に限定される。</li> <li>● リモート監査では対面よりも書類の提示や確認に時間がかかる。</li> <li>● 提供される事前資料の量（どれだけ準備していただけるか）が監査の範囲や質に影響を与える。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 被監査者のシステムや治験依頼者のクラウドもシステム的な制限等で利用できなかった。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 被監査者の主な標準業務手順書と委託した特殊検査結果の原資料をCDに焼き付けて事前に送付してもらい確認した。</li> </ul>	

\*ハイブリッド監査：訪問による監査とリモート監査の両方の手法を用いた監査

# 【リモート監査に関する留意点】

Step1

- WEB会議システム、クラウドシステム等の確認
- 実施医療機関が利用できない／利用できるシステムは何か？

Step2

- 監査担当者が確認したい記録又は文書の特定
- どのような形で閲覧に供することができるのか？

Step3

- 事前の打ち合わせによる情報共有化
- 実施医療機関の状況に応じたリモート監査／ハイブリッド監査の方法は何か？

## ◆ 監査担当者が確認したい事項を明確にする。

- 重要なプロセス
- 治験実施計画書からの逸脱
- 盲検性の維持
- 前回監査時からの変更点、等

## ◆ 実施医療機関の実情に合わせて、どのような形で閲覧に供することが可能なのか整理し、リストアップしておく。

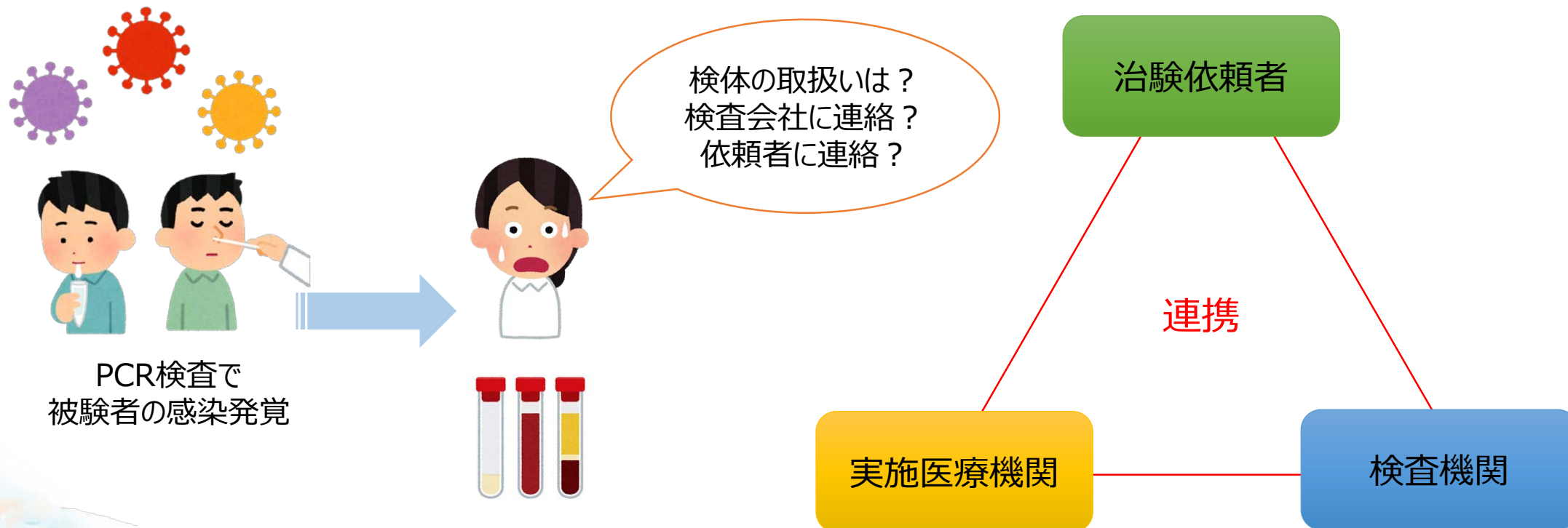
- PDF化してパスワード付きファイルとする等セキュリティに配慮して、メール添付で提供できる。
- アクセス制限付きクラウドシステムを利用する。
- 電磁的記録（CD等）で提供できる。
- 訪問によりのみ閲覧できる。

## ◆ 事前の打ち合わせをして情報を共有化することが大事である。

事前の打ち合わせは、監査担当者の注目点・疑問を共有化し、適切な資料が準備可能となり、監査当日の追加資料提出を防ぎ、監査時間を短縮させることが期待できる。

### 3. 事例3 新型コロナウイルス陽性者の検体

事例	対応	課題等
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験の検体採取後、被験者のPCR検査結果が陽性であったことが発覚した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 被験者のPCR検査結果で陽性が発覚した場合の検体の取扱いについて、治験依頼者、実施医療機関、検査会社で密に連携を取り対応した。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 未知の感染症等の疑いの検体の取扱い等、リスク管理として手順を定める。</li> </ul>





# 検体の取扱い（感染対策）

## 通常への対応

- ✓ 「スタンダードプリコーション」（標準予防策）\*
  - 必要に応じた個人防護具（PPE）の着用
  - 環境整備（作業場所及び器具等の清掃・消毒）
  - 手指衛生
  - エアロゾル対策
  - 検体曝露予防・曝露した場合の対応
  - 感染性廃棄物の管理
  - 従事者の感染管理（例：HB抗体検査及び希望者へのワクチン提供）等
- ✓ 感染防止対策の遵守及び周知・教育

\* 病原体の感染・伝播リスクを減少させるために為に行う。感染症の有無に関わらず、全ての検体は病原体を含み、感染の可能性のあるものとみなして対応する基本的な予防策。

## 未知の感染症への対応

「通常への対応」に【+αへの対応】

- ✓ 情報収集（WHO、感染研、日本臨床検査医学会等から）、リスク評価及び対応
  - 疫学データ（流行地域、罹患率、死亡率等）
  - 感染症分類
  - バイオセーフティーレベル（BSL）
  - 検体採取及び取扱いに関する注意
  - 輸送時の制約（梱包条件等）等
- ✓ 検査機関、医療機関及び治験依頼者間での情報共有、リスク評価からの具体的緊急対応の策定
  - 情報収集結果に基づく「スタンダードプリコーション」に加えた対応の有無
  - 感染経路などを考慮した検体採取及び取扱い手順の変更
  - 輸送方法の変更
  - 感染検体の伝達ルール
  - 感染検体の識別要否・方法（例：ラベリング）

# コロナ禍の経験を踏まえたパンデミック対策

## スタンダードプリコーション (標準予防策)

- 各施設の感染防止対策遵守の再徹底

## コミュニケーションルートの確保

- BCP\* 視点で連絡ルートを確認することが大事。
- 連絡先のリスト化、誰でもわかるようにする。

\* 事業継続計画

## リスクの評価・協議

- 流行初期の段階では検体取扱いに関する情報が少なく、疫学データからのリスク評価が重要となってくる。

## 情報共有

- 最新情報に基づく検体取扱いに関する追加の安全対策等
- 感染検体の情報伝達、後から感染が発覚した場合も報告する。

## 手順化 (文書化)

- 策定された対応、対策の手順書への反映

## 教育

- 緊急事態を想定したシミュレーション教育

- ◆ 新型コロナウイルスの蔓延下では、医療機関からの積極的な陽性検体情報（既に医療機関から発送された輸送中検体に対する陽性情報）の検査機関への伝達が、検査機関のみならず治験依頼者としても、その後の対応や対策を決定する上で貴重な情報となった。
- ◆ 越境検体の場合、各国の受け入れ態勢が異なる。検体受け入れを断る国もある。発送可否の確認のためにも、輸送会社、通関に関する情報共有も必要である。

治験依頼者、検査機関、  
実施医療機関の  
相互連携が重要



### 3. 事例4 GCP実地調査／適合性書面調査（リモート調査）



#### 準備

- 文書を電子化する手順書の作成
- WEB会議システムや事前提出資料を格納するクラウドの準備

- クラウド内フォルダに格納された文書を探し出しやすいフォルダ構造、説明資料やナンバリング
- 紙文書を電子化（PDF化）するために相当の時間を要する。
- 該当する文書を探し出すためにも時間を要する。

#### 調査対応

- SDV（症例報告書と原資料の齟齬等）の記録
- 必須文書や原資料等の確認記録。

- 過去の実地調査では要求されなかった文書の提示が求められた。
- 必須文書の確認では、モニタリング報告書には確認実施の有無しか記載されていなかったため、別途、チェックリスト等の提出が要求された。
- 同意取得日の確認
- 選択除外基準に関する医師判断の確認
- 逸脱事項に対して実施医療機関が講じた措置、等

- 調査経験を繰り返すことで、準備もルーチン化して調査が楽になった。
- 事前に質問があるので回答の検討時間ができた。当日の質問も絞り込みができた。当日調査の時間も大幅に短縮された。



# 【実施医療機関調査に係る補足説明事項】

## (1) 調査前

- PMDAから調査対象実施医療機関に対して調査実施通知は発出しませんが、必要に応じて、治験依頼者から当該実施医療機関にご連絡いただくことは差し支えありません。
- ご連絡の際、「当該実施医療機関から調査直前提出資料を提出する必要はなく、訪問しての調査はないこと、ただし、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を確認した結果、重大な懸念事項が認められた場合は、改めて調査実施通知を発出の上、当該実施医療機関に対するGCP実地調査を実施することにご留意いただきたい」旨を、治験依頼者から当該実施医療機関にお伝えください。
- 事前質問に対する回答作成の際、対象医療機関の状況を追加確認いただく必要はありません。

## (2) 調査後

- 実施医療機関に訪問せず、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を確認した結果を受けて、改めて当該実施医療機関に対するGCP実地調査を実施する場合には、治験依頼者調査後に別途お知らせいたします。
- 重大な懸念事項は認められず、改めて実施医療機関に対してGCP実地調査を実施しない場合でも、当該実施医療機関において、GCP上、今後改善すべき事項に相当する事項が認められた場合には、その旨及び内容を治験依頼者にお知らせしますので、治験依頼者より当該実施医療機関へ伝達してください。また、当該実施医療機関に伝達したことを、PMDA調査担当部までご連絡ください。

# もしも実施医療機関に対してリモート調査が実施されるとしたら？？？

## 【準備】

- ◆IT環境の整備等：WEB会議システム、クラウド等システム、書画カメラ、電子カルテの閲覧
  - 原資料を病院外（クラウド）に持ち出すことについて、ICFの記載に留意する。
- ◆紙媒体の電子化手順の制定
- ◆治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を重点的に確認する方法で治験依頼者から事前に提出いただきたい資料として提示されているものの提出
  - ⇒同意文書、逸脱の記録、CAPA等

今後、医療機関への直接のGCP実地調査（訪問調査又はリモート調査）を徐々に再開する予定です。

## 【医療機関に対するGCP実地調査の調査手法】

医療機関に対するGCP実地調査は、品目の特性及び地域ごとの感染状況等を勘案し、次のいずれかにより実施します。

- ① 医療機関への直接の調査は実施せず、治験依頼者等による実施医療機関の管理状況を重点的に確認する方法
- ② 医療機関への直接のGCP実地調査（訪問調査又はリモート調査）

（当面の適合性調査の実施方針について（医薬品及び再生医療等製品）医療機関に対するGCP実地調査について 令和3年9月1日初版）

## 4. 結果及び考察

- コロナ禍におけるモニター及び監査担当者の実施医療機関訪問制限に対して、緊急的にリモートモニタリングやリモート監査を行った事案が多かった。リモートモニタリングやリモート監査を実施する上では、実施医療機関の協力が不可欠であるが、好意的に受け入れられたことは幸いであった。しかしながら、リモートで確認できる事項や確認頻度には限界があり、逸脱発見の遅延等、リスクがあることも確認された。また、感染症ならではの留意点として、検体管理や検査会社測定者への配慮が必要であることに気づかされた。
- コロナ禍で実施されたWEB会議システムを活用したミーティングや面談の実施、クラウドシステムを用いた文書の閲覧等は一般的になりつつある。今後は、必要に応じて訪問とリモートを使い分け、効果的なモニタリングや監査を実施していくことになるだろう。
- 実施医療機関においてもQMS体制を整え、プロセスを見える化し、臨床試験毎の重要なプロセスに焦点をあてた管理ができるようにするためには、治験依頼者との良好なコミュニケーションを構築し、相互理解を深めることがポイントになるだろう。
- 感染症パンデミックに限らず、近年自然災害等が発生していることから臨床試験実施への影響が懸念されている。このような経験や工夫、課題を広く関係者で共有し、臨床試験の計画段階から重要なリスクを特定・評価し、手順書等に緊急時の対応を組み入れていくことも品質マネジメント上、重要であると考えられた。

【謝辞】 本発表にご協力いただいた2020年度K-T-2メンバーのMSD株式会社 宮崎友美子様及びシミックソリューションズ株式会社 宮下司様に感謝申し上げます。