

本和訳は英語が正文であり、あくまでも参考訳です。齟齬がある場合には英語が優先します。

COVID-19 パンデミック下における GCP 及び GMP 規制監視のリモート対応の経験に関するリフレクションペーパー

1. 本文書の背景と目的

COVID-19 パンデミック下においては、世界の規制当局が GxP 活動の規制監視を確実に実施するための調査手法を採用した。公衆衛生の保護のための制限のため、規制当局はビデオ会議ソフトウェアや機器などのデジタル技術を駆使することで規制遵守の監視の継続を可能にした。薬事規制当局国際連携組織（International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA）の COVID-19 作業部会は、COVID-19 パンデミック下の GCP 及び GMP 調査へのリモート手法の適用について評価するために、この作業部会を設置した。

本文書の目的は、2020 年から 2021 年に評価（evaluation）、調査（inspection）、評価（assessment）をリモート実施した際の経験を総合し、パンデミック下でこれまでに講じられた手段について利害関係者に向けて透明性を提供することである。これに記載された内容は、世界各国で実施された GCP 及び GMP 規制活動の経験を組み合わせたものに基づいており、作業部会の協議を通じて共有され、国内及び国際調査の経験を取り入れた、執筆時点で最新のものである。なお、調査の種類や範囲、施設、管轄を問わず、経験は多様であった。新たに生じた考慮事項は、比較的限られたばらつきのある経験に基づいている。なお、調査の範囲及び実施並びに個人データの保護に関する各国の法律及びガイダンスも、調査におけるデジタル技術の使用の重要な検討事項であるが、本リフレクションペーパーは深く言及しない。そのため、規制遵守のリモート評価（assessment）のあらゆる場合に対応する、完全に調和した手法は想定するべきでない。具体的には、本件のコンセプトを表す基本的な用語について、一部の当局／グループがパンデミック下の適切な場合に限り規制遵守を評価（assessment）する手法を「リモート調査（remote inspection）」という用語を使用することを疑問視している一方で、その他の当局はこのコンセプトが「遠距離（distant）」または「リモート評価（remote assessment）」という用語によって最もよく説明できると考えている。これは、リモート対応の限界や、調査とリモート評価（evaluation）を統轄する法的枠組みの違いが関連している場合があるためである。

作業部会は、リモート調査がパンデミック下に少なくとも最低限の規制監視の維持を可能とするツールであると考え、リモート調査が実地調査の完全な代替となるという見解ではない。現在利用可能な技術的手法を用いた規制遵守のリモート評価（assessment）の経験で特定された注目すべき制限については、関連するサブセクションに記載する。

2. 定義／用語

各国のリモート調査活動は、それぞれの国内規制により「リモート評価（remote evaluation）」、「リモートアセスメント（remote assessment）」、「リモート調査（remote inspection）」、「机上調査（desktop inspection）」、「遠距離評価（distant assessment）」など多様な用語が使用されている。

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

本文書では、「調査（inspection）」とは、臨床試験の実施施設、製造所、治験依頼者かつ/または開発業務受託機関（CRO）の施設、その他規制当局が適切と判断する施設、そして調査に関連する活動、文書、設備、記録、及びその他のリソースに対し、規制当局が実施する正式な評価行為のことを意味する。

本文書では「調査（inspection）」という用語を使用しているものの、すべての規制当局が本文書に記載の定義に含まれる活動を、自国の制度上の調査とみなしているわけではない。本文書では以下の用語を使用する：

用語	定義
実地調査（on-site inspection）	実際に現地を訪問して行う調査（inspection）。
リモート調査（remote inspection）・遠距離評価／評価（distant assessment /evaluation）	調査の対象である活動が行われた現場もしくは調査（inspection）が通常は実施される現場に、調査員が物理的に訪問することなく、通信、共有、評価、システムへのアクセスのための技術の力を借りて、調査（inspection）や評価（evaluation）、評価（assessment）をリモート／バーチャルで実施するプロセス。
ハイブリッド調査／評価（hybrid inspection /assessment）	実地手段とリモート手段を組み合わせる調査（inspection）／評価（assessment）。
共同調査（collaborative inspection）	2つ以上の規制当局が関与する調査（inspection）。

3. 調査へのリモート対応

リスクアセスメント及びリスクマネジメント

パンデミックの期間を通じて、調査当局は、調査の必要性をケースバイケースで評価し、既存の品質リスクマネジメントの原則等を使用して規制監視の手法を決定した。この意思決定プロセスは通常、リード調査員が調査対象者と協議の上、作業管理者との協議において実施した。パンデミック下で規制当局が考慮した要素には以下が含まれる：

- 公衆衛生上の緊急事態に対処するために整備された、現地または国際的な制約
- パンデミック対応時の負担を軽減することなど、調査員、調査当局スタッフ及び調査対象施設従業員の健康と安全を守る必要性
- 調査対象者の規制遵守の履歴、例えば、繰り返し不遵守が確認されているか、調査員に誤解を与える可能性のある情報を提供したなどの問題行為があったかどうか
- 調査の範囲及び目的（承認前調査、通常／定期的調査、または何らかの原因に基づく調査）
- 施設の種類（例：治験実施施設、生物学的分析施設、無菌製造施設）及び調査目的を達成するためのリモート評価（assessment）の内在的リスク／適切性
- 施設の活動をリモートで観察し適切に評価することの難易度や、施設の規制遵守関連でリスクを示しそうな要因の有無など、施設における活動の複雑さ
- その施設の直近の実地調査の時期及びその調査の所見

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

- 前回調査時からの施設の変更点
- CRO 及びサービス提供者に委託された活動
- サービス提供者、CRO、及び治験依頼者が所有及び管理する電子システムのアクセシビリティ、並びに機密保持規則によりこれらがリモートでアクセス可能かどうか
- 該当する規制及び実施医療機関の方針遵守下での原資料（例：被験者の医療記録、署名済みの同意文書、バリデーション方法、プロセス性能適格性評価データなど）へのアクセス
- プライバシー及び機密の保護のために文書の編集を行う必要があるか
- 施設が実施する活動に関連する固有のリスクと、製品の種類、製品の必要性（例：高いアンメット・メディカル・ニーズ [未だ満たされていない医療ニーズ]）があるかどうか
- 調査対象者及び調査員は、リソースや技術的能力及び施設の適切性を踏まえて調査をリモートで実施する能力を有するか
- 調査対象者の所在地の観点で、規制遵守の検証をリモート対応で行うことが効率的または実用的か

注：GCP 及び GMP の各領域に関連するさらに具体的な考慮事項及び要素は、下記のそれぞれのサブセクションに示す。

リスクマネジメントの結果

リスクアセスメントにより、リモート監視手法の活用が規制遵守活動には適していないと判断された場合、通常は2通りの手法が取られた。1つはリスクの評価が変わるまで、または実地調査が可能なパンデミック状況になるまで、調査／規制遵守活動を延期する方法、2つ目はハイブリッド手法である。当初のリスクアセスメントが変更される主な要因は、公衆衛生上の緊急事態を管理するための国または地域の規則の変更であり、その結果、通常は規則が変更されるまで調査が延期された。

ハイブリッド調査

パンデミック下において、個々の COVID-19 曝露リスクと規制監視のバランスをとるための仕組みとして、ハイブリッド調査を実施した。ハイブリッド調査は、評価（assessment）の過程でリモート検証と実地検証を組み合わせることが適切であると確認された場合に実施された。以下にハイブリッド調査のフォーマット例を示す。なお、これは網羅的なリストではない。

- 医薬品に係る体系のいくつかの側面をリモートで評価（assessment）し、その後フォローアップとして製造施設の実地調査を行う。
- リモートでは実施できなかった、または明確さが不十分だった活動の検証を、フォローアップとして現地で行う。
- 品質マネジメントシステム及び手順の評価（assessment）をリモートで実施後、使用中のデータに関するフォローアップを実地で行う。

本作業部会がパンデミック下に得た経験から、（調査の範囲に応じて）特定の技術分野及び施設ではリモート対応が適切であったが、リモート対応で適切に実施することが困難な施設もあったことが示された。

パンデミック下において、規制当局はリモート監視を以下の領域に利用した：

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

- 文書の共有
- 施設の視察
- データの評価及び関連する電子システムへのアクセス
- 対象分野の専門家との面談

これら 4 つの領域における利用及び考慮事項について以下に詳述する：

3.1 施設のリモート視察

本作業部会では、パンデミック下の経験から、施設のバーチャル視察を可能とする技術の有用性及び可用性が、リモート対応の適切性を判断する上で重要な検討領域となることを発見した。本作業部会は、適切な視野、明瞭さ、画像の安定化を提供できると同時に調査員と視察ホスト間の会話を円滑にするハードウェアやソフトウェアが、施設のバーチャル視察の実施能力をサポートしていると考えた。

本作業部会メンバーは、事前録画によるビデオ視察の活用を検討するのは例外的な状況に限定し、調査員が施設の適切性を検証できない高リスク活動の調査には相応しくないと考察した。この点に関する期待事項について、本作業部会では、計画プロセスの早い段階で協議することが当事者双方にとって有益であると判断した。

3.2 文書／生データ／原データへの、直接的なアクセス

調査員の、文書（電子的及び紙ベース）へのアクセス権は調査を成功させるために必要である。パンデミック下では数多くの手法が活用され、コンピュータ化システムへの読み取り専用アクセス権を調査員に提供する手法や、従業員を配置して調査員の指示の下でシステムにアクセスする手法などがあった。

パンデミック下において、本作業部会の規制当局では、調査対象者が調査員に対し電子システムへの直接アクセスを提供することに対する懸念から、調査員の指示の下で特定の従業員がシステムへアクセスする方法を提案していることが分かった。実地調査、リモート調査の別にかかわらず、調査員は文書について、電子的またはその他の手法で直接的な調査行うものとされている。本作業部会は、調査に悪影響がないことを条件に、施設従業員のサポートによる円滑なアプローチは許容可能であると判断している。この手法は調査対象者にとって時間がかかり、場合によっては調査員にとっても時間がかかるため、すべての施設に適しているわけではないことが経験から判明している。

GCP 調査の場合、サービス提供者（CRO）及び治験依頼者が所有及び管理する電子システムの一部には、調査対象試験の被験者または調査対象のデータに関連しない他の組織（治験依頼者、ベンダー、第三者機関）の情報が含まれることから、組織の業務上の機密保持規則のためリモートでのアクセスができない。本作業部会では、この場合、アクセスを可能にする別の方法や手順が、施設から求められることが分かった。直接的なアクセスを調査員に提供する場合、企業のコンピュータシステムのバリデーションの状況及びデータセキュリティの棄損を回避するよう、適切な措置が講じられている点にも留意すべきである。

3.3 文書にアクセスできる期間

本作業部会は、クローズングミーティング後の文書へのアクセスの必要性について検討した。通常、調査時間はクローズングミーティングで完了するものの、まれではあるが、この時点以降に文書の請求が行われる場合もある。これらの請求の目的は、調査報告書の作成を支援すること、または既に提起されている不備を明確にし、特定された不備に施設が適切に

対処できるようにすることである。したがって、調査が正式に終了し、調査対象者に調査結果が通知されるまで、請求された文書を調査員が利用できるようにすることが期待されている。

3.4 ITに関する一般的考慮事項

本作業部会の規制当局では、規制当局と調査対象者、双方の IT インフラ全体に関連する基本的な要素が、調査の成功に影響を及ぼすことが分かった。これまでの経験から、周辺業務の（logistical）協議の初期段階で、双方の IT 担当者を参加させることが有益であることが判明している。ソフトウェア、機器、アプリケーションの追加、並びに文書をダウンロードするためのクラウドコンピューティングサービス及びファイル転送プロトコルへのアクセスについて、IT 部門が一定の制限を課している規制当局も一部にはある。それらの制限はすべて、計画した調査に影響を及ぼす可能性がある。また、規制当局として、利用するシステムの試験を予行演習（dry run）という手段を使用して行うことが、潜在的な不具合の事前の特定及び修正を確実にすることに有用であることが分かっている。

本作業部会の経験から、リモート調査を成功させるには、大きなデータファイルを共有できるようにするため両者の帯域幅と信号強度が重要であることが判明しており、これは調査計画の早期段階で協議しておくことが有用である。さらに、リモート調査中に共有される情報の量や性質により、情報セキュリティはすべての関係者のプライバシー及び機密の保護に重要な考慮事項となる。

相互合意された技術プラットフォームの種類に関わらず、適切なユーザー許可を可能とすることが、調査中の情報交換を促進するために重要であることが経験から判明している。

4. 調査に関する一般的考慮事項

4.1 周辺業務上の考慮事項

本作業部会では、リモート調査の実施に関連していくつかの周辺業務の（logistical）課題があることが分かった。以下に詳述する。

4.1.1 期間と日程調整に関する考慮事項

本作業部会は、パンデミック下のリモート調査が、実地調査と比較してより長期間となったことを確認した。なお、本作業部会の経験では、リモート手法導入後は調査活動の時間は一定していた。

リモート調査の方がより長期間を要したことには、いくつかの要因があった。

- 時差の問題で、調査可能時間に影響がでた
- 照会対応の所要時間の関係で、文書照査に要する時間が延びた（調査対象者と同じ部屋にいる場合と比較して、照会が必ずしも「リアルタイム」でないため延びたことが、本作業部会で判明した）
- 調査の際に、対象分野の専門家が対応可能でないときがあった（例：（現地の）労働時間による）
- 通訳の要求が即座にまたは適時的に行われなかった
- 調査手法が比較的新しく、調査対象者にも調査チームにも習熟の過程を要した

調査対象者の通信を支える IT の能力も課題になりうる。例えば、文書の共有能力や、必要に応じてライブカメラの映像や画面の共有能力（ネットワーク帯域幅、多要素認証、携帯電

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

話信号の適用範囲、Wi-Fi の対応範囲、バーチャル視察実施時の機器のバッテリー寿命、カメラの画像安定化、カメラの画質などの要素を含む）など。本作業部会では、これらの要因が調査計画の作成や予測される文書請求、「予行演習（dry run）」の実施、調査対象者との協議を通じて軽減できる可能性があることが分かった。これまでの本作業部会の経験では、調査期間は、時差のある地域間で行われる場合の方が長かった。時差の影響は国際的に実施される実地調査にも当てはまり、実地調査における時差の影響は調査開始前に判明することになる。

4.1.2 言語に関する考慮事項

本作業部会ではパンデミック下における国際調査に関する経験は限られていたが、国際調査が行われた事例では、通常の国際調査と同様、通訳サービスを利用する必要があった。業務をリモートで行った際、通訳サービスが容易に利用できていたわけではなく、現地で通訳サービスを「リアルタイム」で利用する場合と比較して、調査員が即座に質問できるかに影響があった。一方、リモートで即座（ライブ）に翻訳を行うサービスを利用し、文書や媒体の翻訳を行った ICMRA メンバーの事例もあった。これは調査対象者との調査計画の議論の要点となった。

4.1.3 ビデオ及び音声会議ソフトウェア

本作業部会では、調査対象者との信頼関係の構築を含め、実地調査にできるだけ近い状況を作る上で、ビデオ会議が有用なツールであることが分かった。本作業部会では、調査員と調査対象者との間で早期に、実施する調査の初回及びクローリングの会議と面談に使用できる、妥当な音声・ビデオ会議ソフトウェアについて協議を行い検討することが有効であり、この協議によってプライバシー及び機密の保護のために十分な安全対策が実装されることが分かった。また、本作業部会では、ビデオ会議技術を用いて話し合いが行われる際にビデオ機能を利用して、潜在的な欠陥や所見に関する話し合いや議論を支援する（現場の状況を可能な限り再現する）ことが有用であることが分かった。本作業部会は、このことについて、いくつかの限界（視認性に関する限界など）があって、その結果、応対者以外に出席者が増えることになり、回答の監視・検閲が行われる可能性も認識した。

ビデオ会議ソフトウェアは、Wi-Fi またはモバイルネットワークを使用して製造区域からのライブ映像を取得するためにも利用できる。ヘッドマウント装置、携帯電話、タブレット端末、ビデオ会議ソフトウェアに接続されるその他のウェブカメラなどは、安全な機器の使用が求められるハザードエリアでは特別に注意が必要である。

ビデオ会議ツールは、コンピュータ化システムの画面共有（推奨する選択肢）や、スタンドアローン型コンピュータを用いたデータの取得、エクスポートされた監査証跡の評価などにより、調査対象者のデータインテグリティ対応を評価するためにも利用可能である。画面共有について、GxP に使用するコンピュータ環境に使用されるビデオ会議ツールのインストールを、QA の監視下で行うこと、及びコンピュータ化システムがバリデーション済みの状態を維持していることを、調査対象者が確実にすべきであることに留意が必要である。

本作業部会は、関係者全員が前もって合意できるよう、調査プロセス中に実施されるあらゆる記録（音声／映像／スクリーンショット）について、協議しておくことが有用であると考察した。

4.2 規制当局としてのその他の考慮事項

本作業部会の複数のメンバーは、以下の側面が、リモート調査の際の重要な追加考慮事項であると考えた。

4.2.1 新任調査員の教育訓練

実地調査と同じ状況に遭遇したり、実地と同じ評価（assessment）を実施したりすることができないという面で、リモート調査は新任調査員の教育訓練に影響を及ぼした。そのため、本作業部会は、それぞれの当局の手順として調査員に対し完全な教育が確実に達成されるよう、調査員の教育プログラムに新規技術をどのように盛り込むか、またリモートと実地の両方の要素に関してどのように適格性を評価できるのかについて検討することが必要であると考察した。一方、本作業部会は、リモート技術の使用により、訓練のために（オブザーバーの位置づけで）調査に参加する調査員の数を増員しやすい点にも注目した。

調査で使用する電子システムの習熟度により、必要に応じて訓練を受ける調査員もいた。訓練により調査プロセスが遅れることのないよう、必要な訓練はすべて、調査を促進する調査プロセス計画に組み入れられた。

4.2.2 共同調査

本作業部会のメンバーでは、共同調査により、本文書で考察した周辺業務の（logistical）問題の複雑性が増したことが分かったが、調査対象者に対する規制上の負担は共同調査により全体として軽減されていた。共同調査やオブザーバーとして参加した調査の事例は限られていることが確認された。

4.2.3 調査チームの活動

なお、本作業部会の 2020 年から 2021 年にかけてのリモート調査経験から、調査に割り当てられた時間中は、調査員は「外出中（out of office）」という扱いにし、連絡不能とすることが調査員にとって有益であった。調査員及び当局は、リモートで調査を実施する際、必要な場合を除き、調査に割り当てられた時間が確実に中断されないよう気を付けていた。

4.2.4 規制当局間の国際協力

どのような協力協定であれ、双方の調査業務間の同等性の確立が中核にある。協力協定を締結する際には、当事者がそれぞれの調査制度の同等性を評価し判定することにより各当事者の制度に対して確信が持てるようにする、信頼構築期間がある。パンデミック下では、一方または双方の当事者でリモート対応法が調査の枠組み中に組み込まれた場合は、当該協定を継続的に維持するよう慎重な検討が行われた。

こうした検討事項は、各国規制当局間の相互リライアンスにとって重要である。各国規制当局間で、調和した手法が調査の枠組みの中で利用されていることを、確実にしておくことが不可欠であった。医薬品調査協定及び医薬品調査協同スキーム（PIC/S）は、この領域を支援する多数のツールを開発してきた。

ICMRA は、パンデミック下では、調査制度に実装される変更がどのようなものであっても、協力協定と相互リライアンスイニシアチブの下での規制遵守情報の交換に依拠することが確実にできるよう引き続き信頼して、各国規制当局間で効果的に協力するよう推奨してきた。

4.3 リモート調査の限界：実地での活動

本作業部会では、リモート技術の使用においては、視覚的、聴覚的、双方向性の能力に制約があるため、いくつかの重要な調査手法は再現できないことが分かった。

本作業部会は、リモート調査の手法の下では、調査員がボディランゲージを完全には評価できず、回避的で緊張した挙動を特定することができないため、実地調査ほど効果的な面談が実施できないと考察した。リモート作業では応答が即座に行われない可能性があり、回答への準備時間を余分にとることができる。そのため、調査対象者が担当する手順をどの程度理解し、その手順に従っているかを知ることにも課題が生じる。これ以外に制限として特定されてはいるが、必ずしもリモート対応のみに関連するとは限らないものとして、以下のものがあげられる：

- バーチャルで開催される会合の構造上、本質的に関係者間及び調査チーム内の自由な情報の伝達が減ることが判明している。
- 人員との連絡の遅れや文書の入手の遅れが生じることにより疑義が生じる（何らかの干渉（interference）または情報源（provenance）の面で）。
- 原記録システムが紙ベースかつ広範なものは、リモート調査に適しているとは認められていない。調査員は、リモートで会議を行う前にそれらの紙の記録を要求することが有用であることが分かった。
- 実地調査の経験から、施設がバーチャル調査のみを受けた場合に、重要な施設設計特性が見落とされていたかどうかという疑問が生じる。
- リモートでは再現ができない、その他の感覚に匂いと音があり、これらは警報音・機械音・装置音などを通して製造工場におけるリスクを示す可能性がある。

リモート調査／遠距離評価（assessment）の単独実施には適さないとみなされた特定の GCP/GMP 施設、活動またはシナリオについては、第 5 項及び第 6 項を参照のこと。

4.4 第三者ベンダーの調査

第三者サービス提供者は、ソフトウェア、対象分野の専門家、サポート役の従業員を提供することにより、施設及びデータ管理の業務において重要な役割を果たす可能性がある。実地調査と同様に、調査中にベンダーによる対応が必要かどうかを判断するため、調査員と調査対象者との間で協議が行われている。

4.5 一部の規制当局が利用する新しい手法

本作業部会の一部の当局では、リモートでのデータレビューを容易にするために、ステークホルダーにおいて広く使用されているソフトウェアパッケージを購入する事例もあった。例えば、クロマトグラフィーデータシステムを、解析データの評価のために、リモートで行う場所に設置した。このことは、生物学的同等性試験で得られたデータや、製造された製品の出荷試験の一部として得られたクロマトグラフィーデータの評価の一助となっている。実地調査の場合、これらの作業は時間集約的なプロセスになることもあり、この部分をリモート行うことで節約できる時間を、実地調査の際に他の活動に注力するために使用することができる。ただし、このような手法の試行または評価は、本作業部会全体で広く行ったわけではない。

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

施設の調査を容易にするために、複数の当局が視覚技術及びビデオストリーミンググラスの使用を検討中である。これには、他の技術を使用する場合と同様、その使用を支えるインフラが必要となる。

他国・他地域の政府の現地職員の活用で、国際調査を容易にした事例もあった。他国・他地域の政府職員はビデオ技術を用いて、調査員のリモート指示の下、施設の視察を実施した。この手法は、調査対象者の裁量で活用されたが、敷地・構内の物的状況の検証のためにのみ用いられた。一方、法的制約とその他のリスク評価のため、このような手法を取る余地のない当局もあった。

4.6 規制措置に関する考慮事項

それぞれの当局で重要視されたのは、ハイブリッド及びリモート調査の適切な法的効果・運用工程を保証することで、実地調査に適用されている規制の遵守及び施行のための立法上、規制上の権限（必要に応じた免許停止など）を可能にすることであった。

本作業部会では、実地調査の場合と同様の権限を確実に付与することなど、調査員が下記を行えるような法的手法に関する考慮事項があった。

- リモート通信またはその他のリモート手段を通じて施設を評価することで、調査の実施を可能にする
- 記録（電子または紙の記録）の提供を求める
- 記録を分析・複写する
- 協力を要求する、及び干渉を防止する

海外調査の場合は、それぞれの国の該当する法規に関する考慮事項もあった。本作業部会は、データ保護法が国によって異なること、その結果として施設を撮影するカメラの使用が許可されない場合があることについて考察した。記録される立場にある調査対象者記録された調査対象者からの許可の取得を含めて、これらの要因はリスクアセスメントプロセスの一環とみなした。

5 GCP

5.1 パンデミック下の GCP においてリモート監視が巧みに利用された領域

機密保持の規則、フォーマット、構造など、上述の制限事項・考慮事項で示された注意事項に注意を払いながら、臨床試験の実施に使用される電子システム（eTMF、eCRF、ePRO、IRT、eDMS など）のリモート調査にデジタル技術が利用されている。

5.2 パンデミック下の GCP においてリモート監視の利用が極めて困難であった領域

GCP の領域では、治験実施施設におけるリモート調査は、一部の規制当局から実行不可能と考えられる場合が多かった。その理由は、パンデミック下では治験実施施設の職員に対する不当な追加負担（適切な紙ベースの文書へのアクセスを提供することなど）を回避することが不可欠だったため、また、アクセシビリティ及びデータ保護に関する現地の法的要件により、原資料の調査が不可能な場合があるためである。さらに、一部の規制当局は、治験実施施設の従業員かつ／または調査員の、関連電子システムへのアクセスが制限されている事例を経験した。

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

なお、EU 域内では、治験実施施設におけるリモート調査は実施可能とはみなされていない（参考文献 2）。

デジタル技術は、実地調査の必要性に代替したわけではなく、他の方法では規制監視が実現不可能であった状況において、それを可能にするためのツールを提供した。完全なデータ照合及びデータ完全性チェックを含め、以下の施設タイプ及び活動の一部は、必ずしもリモート手段による評価が可能とはみなされていない。リモートでの活動に必ずしも適していないと考えられるその他の領域には以下が含まれる：

5.2.1 施設

- 病棟、診療所、薬局、無菌施設、集中治療施設、臨床検査施設
- プライバシー及び機密の保護に関する施設／規制当局の方針に基づき、個人を識別可能な原資料（紙ベース／電子医療記録、署名済みの同意文書など）へのリモートアクセス（一部の規制当局では上記の制限を経験しているが、多くの規制当局の制限は国固有のものであることに留意）

5.2.2. 第 I 相臨床試験を実施する診療所

- 治験実施計画書の評価及び緊急時のシナリオへの対応
- 救急カート及び関連装置の点検
- 施設の適切性（警報／呼び出しボタンの実地検査を含む）
- 投与や採血などの立会下の処置

5.2.3. 生物学的同等性試験施設

- 救急カート及び関連装置の点検
- 施設の適切性
- 投与や採血などの立会下の処置
- 保管管理（Chain of custody）
- 試験室業務（例：ラベリング）
- 分析機器を有する試験室（ノイズ）

5.2.4 分析室

- 施設の適切性
- 保管管理（Chain of custody）
- 試験室業務（例：ラベリング）
- 分析機器を有する試験室（ノイズ）

5.3 リスクマネジメントプロセス

本作業部会は、パンデミック下のリモート調査について、参加している規制当局がリスクベースアプローチの一環とみなしている側面を、以下に強調する。

リモート調査の実行可能性及び範囲の決定に関して、リスクベースアプローチを実装する責任は、通常、リード調査員にあった。

調査員は、リモート調査の実行可能性とリモート調査の範囲に影響を及ぼす可能性のあるリスクを評価するため、調査対象者と調査前の（電話／ビデオ会議または電子メールによる）協議を実施した。これらのリスクの一部として、以下のものがあげられる：

- 情報へのリモートアクセスについて

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

調査員は、リモート調査のために、標準業務手順書、TMF（指定された治験実施施設ファイル、原資料及びリモート調査用の症例報告書など）へのリモートアクセスを要求していた。

しかし、原資料（例：被験者の医療記録、署名済みの同意文書など）へのリモートアクセスは、該当する規制や実施医療機関の方針の遵守を条件としていたため、プライバシー及び機密の保護のため、必要に応じて識別可能な原資料は加工された。調査員は、原資料を加工するために調査対象者に課せられる可能性がある管理上の負担を認識しており、調査の目的が引き続き達成可能である場合は、リモートでの原資料の評価や原資料の検証を回避するためにリモート調査の範囲を変更した。

- GCP 調査のリモートアクセス期間について

調査員が適切に準備、実施及びフォローアップできるように、調査準備から調査終了まで情報へのリモートアクセスが提供された。これは調査プロセスにとって有益であった。

5.4 特定の規制上の考慮事項

施設の視察

本作業部会では、十分なセキュリティプロトコルが実装されていない場合、治験に参加していない患者や治験参加者、その者たちに関連する記録が、リモート施設の視察時に見られてしまうという潜在的リスクが存在していたことが分かった。調査員は、リモート調査活動が日常的な臨床ケアの実施に及ぼす侵害・影響の度合いに気を配り、これを可能な限り抑えてきた。

本作業部会メンバーは、上記を踏まえ、管理上の負担が調査対象組織の日々の活動に過度な影響を与えないことを確実にしつつ、リモート調査の実施可能性を案件ごとに、リスクベースアプローチに従って慎重に検討した。その際、関心領域の決定ならびに適切な監視をリモートで適用できるかどうかの決定は、実地調査に使用するものと同じ品質リスクマネジメント手法を用いた。リモート・対面の別を問わず、調査チームにはその職務を効果的に遂行する能力を必用とした。

本文書の主要な部分は、リモート調査の成功に必要な側面の記載であるが、GCP に関する追加の考慮事項は以下のとおりである：

- 治験に基づく記録（例：紙、電子、ハードコピー画像など）のオリジナルのフォーマット、及び適切なフォーマットでこれらを提供するために必要な作業量
- 情報へのリモートアクセスを容易にするための電子システムの利用可能性。ただし、原資料（例：被験者の医療記録、署名済みの同意文書など）へのリモートアクセスは、該当する規制の遵守を条件としている。
- 治験関連文書を含むすべての区域及びシステムへのアクセスが許可されている、調査チームの能力（その使用に関する明確な指示／訓練及び文書の所在に関するガイダンスにより裏付けられる）。対面で行われる場合は、通常、指導されたり支援を求めたりすることは簡単であるが、リモートではより難しい。
- 非盲検データへのアクセス及び管理。考えられる考慮事項及び手法としては、アクセスを盲検対象でない調査員及び支援にあたる企業スタッフのみへ制限、非盲検情報へのアクセスを特定の地域／治験実施施設のみへ制限、データへのアクセスに異なるアカウントの使用及び現地での非盲検データへのアクセスがあげられる。

非盲検データへのアクセス

進行中のランダム化二重盲検臨床試験のリモート調査では、調査員はリスクベースドアプローチを採用し、リモート調査の範囲が非盲検データへのアクセスを必要とするかどうかを評価した。非盲検データへのリモートアクセスは、試験の盲検性維持にさらなる課題をもたらしたため、調査員は非盲検データへのアクセスを要求する際に実用的手法を採用した。規制当局に対するこのようなアクセスの許容の手順が、治験依頼者において整備されることが期待される。考えられる考慮事項として、盲検対象でない調査員のみアクセスを制限、特定の地域／治験実施施設の非盲検情報へのアクセスの限定、リモート調査中の画面共有による非盲検データの共有などがある。なお、終了し報告済の治験では、開鍵されたデータへのアクセスに追加のリスクアセスメントは不要であった。

調査権限は、基準が不変であったため、実地活動と「リモート」活動との別は想定されなかった。

6 GMP

6.1 パンデミック下にリモート監視が利用され成功をおさめた領域

本作業部会は、リモート調査が通常の GMP 実地調査に常に代替するものとはならないものの、GMP の評価（assessment）にリモート調査報告書を含めた規制当局もあり、品質監視制度をリモートで継続することができた規制当局も多かったと考察する。法律上、実地調査をリモート調査に置き換えられない規制当局では、技術等の情報を含め照会して得た情報をもとに、製造施設の GMP 認可の延長やさらなる情報収集の判断を、行うことができた。

製造施設に関する一定の有用な情報がリモート調査による評価（assessment）で得られているため、特に移動及び安全上の制約により実地訪問の調査に支障をきたす場合、及びこれに限らず、このようなデジタル技術を用いたリモート調査は今後も活用の余地があろう。

移動及び安全上の制約で直接的な実地調査が実施不可能である際に、規制当局が施設の規制遵守について十分な保証を得るために、リモート調査が有用なツールである状況があることが認められた。移動及び安全性の状況が改善されるまですべての調査を延期するという、もう一方のシナリオと比較した場合、リモート調査は潜在的な公衆衛生リスクを低減する代替手法となると考えられた。

6.2 パンデミック下の GMP においてリモート監視の利用が極めて困難であった領域

GMP の領域では、詳細な観察を必要とする施設ではリモート調査の実施は難しいと判断される場合が多く、補足的な実地調査を伴うハイブリッド手法が必要となった。詳細な観察を必要とした工程の一例として、無菌製造施設や、多目的（multi-use）装置・設備で高薬理活性物質（すなわち、1日曝露許容量（PDE）が低い物質）を取り扱う施設などがあがった。詳細な観察を必要とした工程の一例として、無菌製造施設と、複数回使用する装置及び設備を用いて高薬理活性物質（すなわち、1日曝露許容量（PDE）が低い物質）を取り扱う施設などがあがった。

Wi-Fi／携帯電話信号との干渉による技術的制約を受けるため、完全なバーチャル視察を適切にサポートできないと判断された設備もあった。それらには、施設ごとに異なるが、以下などがありうる：

- 機器室（例：多数の HPLC を収容する）

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

- 金属製ウォークインチャンバー（例：冷蔵庫や安定性試料室）
- ユーティリティエリア／技術エリア（例：水／蒸気システムのための空気処理ユニット及びプラント室がある）

調査員が実地で行う場合と同じ厳格さで実施できない調査の側面があった。一例として：

- カメラの視野、位置、解像度及び焦点が限られていることから、調査員が現場で実施する単純な目視によるチェックがリモート実施時には非常に非効率的なものになり、調査員はリモートカメラの担当者に詳細な指示や説明を行う必要があることが判明した。例えば、インキュベーター内の微生物学的検体の調査や、天井の損傷の痕跡などを探すといった、一般的な施設の状態の観察などがある。
- バーチャル視察では、調査員が装置に歩み寄り指さしすることができないためコミュニケーションがより難しくなり、調査の進行が大幅に遅くなった（例：機器設計における潜在的なデッドレグについて議論する際に、工程または用水システムの複雑な配管レイアウトをレビューする場合など）。これらのシステムの観察は現場で行った方がよいと考えられた。

6.3 リスクマネジメントプロセス

GMP 調査では、施設によっては遠隔手法による観察や適切な評価が行えない、また規制遵守関連のリスクを示唆する要因について考慮が必要となる場合がある。これらも含め製造所の活動の複雑さの考察にリスクアセスメントを用いることができると考察された。具体的なリスクが特定されている場合であれば、予定しているリモート調査／遠距離評価

（assessment）を実現するためのリスク低減措置が特定されるかもしれないこと、あるいは製造所の再調査までの時間の短縮や信頼できる情報源からのデータの補足提供など、他の側面を検討する余地があることが考察された。リスクアセスメントのツールを作成する場合は、以下のような側面の検討が役立つであろうと考察した。

観察上の複雑さ（observational complexity）の検討

観察上の複雑さとは、活動をリモートで評価する能力や意図する調査範囲の考慮に関して、製造所の業務、その工程、及びその製品の複雑さを反映している場合もある。観察的調査（すなわち調査員が業務または活動を観察することを伴う調査）の複雑さに関して経験した一般的な目安として以下を含むと考察したが、これらに限定しない：

- 無菌製造工程は、観察するには極めて複雑な工程であるとみなされた。
- （PDE 値が低い）高薬理活性物質を、専用レベルが低い装置や設備（エアハンドリングユニットなど）で扱っている施設は、観察するには極めて複雑な工程であるとみなされた。
- 低バイオバーデンのバイオテクノロジー、有効成分の製造、及び血液製剤の製造工程は、複雑であるとみなされた。
- 活動の種類に応じて、比較的単純な治験薬（IMP）の包装作業を行う製造所は、観察するにはやや複雑であるとみなされた。
- 非高生理活性物質製品を取り扱っている製造所や単一の製品のみを扱っている製造所は、観察するには、やや複雑であった。
- 最終滅菌専用の製造所は、観察するにはやや複雑であった。
- 二次包装作業のみを実施していた製造所は、概して観察上の複雑さ（observational complexity）のレベルが低かった。

薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）

COVID-19 作業部会：GCP 及び GMP 規制監視に関するリモート調査

- 「バーチャル」施設（例：すべての活動を外部委託したバーチャル輸入業者のオフィス）は、観察上の複雑さが非常に低いとみなされ、リモート調査に概ね適していることが判明した。

前回の調査以後の是正措置及び予防措置（CAPA）を検証する場合など、範囲が限定される調査における観察上の複雑さは、調査範囲によって異なることがある。例えば、範囲が品質システム内の記録の検証のみであった場合は観察上の複雑さの度合いは非常に低かった。一方、範囲が無菌製造業務における改善の検証である場合は観察するには極めて複雑な工程とみなされた。

7 情報管理

7.1 一般的考慮事項

調査員は、それぞれの国のプライバシー及び機密の保護の法規に縛られるため、調査期間中に渡りプライバシー及び機密を保護し続ける必要がある。本作業部会の規制当局は、調査員はリモート調査のために別途秘密開示契約に署名する必要はなく、実地調査の状況と変わらないという見解で一致している。これは、調査のための標準操作手順書、文書、データ、電子システム、医療／健康記録などへのアクセスする際についても当てはまる。

リモート調査では情報へのリモートアクセスが必要であったため、調査対象者は調査員に提供されるアクセスが読み取り専用で、安全かつ制限つきであることを確認した。また、調査員はリモート調査に先立って電子システムの使い方の訓練を受けた。プライバシー及び機密の保護を確実にするために、追加の予防措置を講じる必要があった。

7.2 資料の要求

本作業部会では、リモート調査において、調査員の情報へのアクセスが法的要件により制限されることは、概してなかったことが分かった（例えば、リモート調査中に閲覧された文書の内容には全般的に違いがなかった）。

調査員及び調査対象者は、調査員の調査のための文書／データへのアクセスやダウンロードを可能にするファイル共有プラットフォームを探索した。

7.3 資料の保存

リモート調査中に規制当局に提供される文書／電子データの量は、実地調査の場合よりも多くなる可能性がある。本作業部会全体のこれまでの経験では、実地調査と比較して、規制当局によるデータ保管の追加は生じていない。調査範囲を絞ったために、要求する文書提供がより少なく済んだリモート調査もあった。

本作業部会の複数のメンバーは、データ及び文書の保管期限は実地調査プロセスの場合と変わらないと指摘した。

7.4 調査報告

本作業部会メンバーがパンデミック下を実施した調査は、規制当局の手順に従って報告されている。一部の規制当局では、実施される調査の種類（リモート、ハイブリッド、または実地）を反映するために、報告プロセスや発行する証明書の修正または調整を行った。報告書には、評価した領域（及び評価していない領域）も記載し、次回の調査員が実地で焦点を当

てる必要がある領域を通知する形をとった。使用したツールに関して、ならびにその技術の限界について記述する前文を設ける規制当局もあった。

8 結論

結論として、本作業部会は、調査、評価（evaluation）、評価（assessment）のリモート実施におけるデジタル技術の利用が COVID-19 パンデミック下の特定の活動や施設の規制監視のための重要な事業継続ツールであり、この緊急事態における公衆衛生の保護において有用と判明していることを確認した。

なお、一部の規制当局では現在、今後もリモート対応を続けていくのかについて評価中である。本作業部会メンバーの内、自国の規制の枠組みの中にリモート対応が適合すると現時点では考えていない規制当局もあった。一方、調査の補足として、あるいは場合によっては（範囲が狭い懸念への対処、申請評価（assessment）及び承認可能性の判断への寄与や特定の是正／予防措置の検証などを目的として）実地調査の必要性をリモート手法・ハイブリッド手法に置き換えることなどに関して、関心を示した規制当局者も多かった。

本作業部会は、公衆衛生上の緊急事態以外の場合の通常業務として、どこまでリモート対応が適用されるのかについては不明であり、リモートでの調査、評価（assessment）及び評価（evaluation）に関する限界及び課題の存在を認識する一方、調査手法として、リモート対応はパンデミック後においても引き続き規制当局の「ツールキット」に入り得るとの結論を得た。

9 参考文献

1. ICH Guideline for good clinical practice E6 (R2): [ICH E6 \(R2\) Good clinical practice | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ich.org/documents/ICH%20E6%20(R2)%20Good%20clinical%20practice%20-%20European%20Medicines%20Agency%20(europa.eu))
2. Guidance on remote GCP inspections during the COVID-19 pandemic, EMA/INS/GCP/162006/2020, 18 May 2020: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-remote-gcp-inspections-during-covid-19-pandemic_en.pdf
3. US FDA guidance for industry (and FDA staff) on Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency, April 2021: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/remote-interactive-evaluations-drug-manufacturing-and-bioresearch-monitoring-facilities-during-covid>