

GCPリノベーション： 準備を始めないと間に合いませんよ

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会
データサイエンス部会
小宮山 靖



GCP Renovation (GCP刷新)

- 2015年のICHのリフォーム後に設定された、

戦略優先課題の合意
Strategic Priority

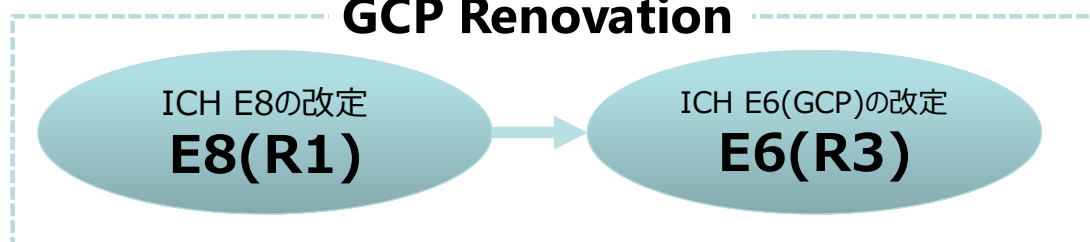


関連ガイドラインの作成
／改定

というスキームに最初に乗ったテーマがGCP Renovation

- GCP Renovationは、一般指針であるE8の改定、
これに続くE6(GCP)の改定の両方を含む

GCP Renovation





ICHメンバーの加盟要件

● 規制当局

- ICH会合への参加実績、Working Groupへの専門家の派遣実績（最低2つ）
- Tier 1ガイドラインの実装：Q1（安定性試験）、Q7（原薬GMP）、**E6（GCP）**

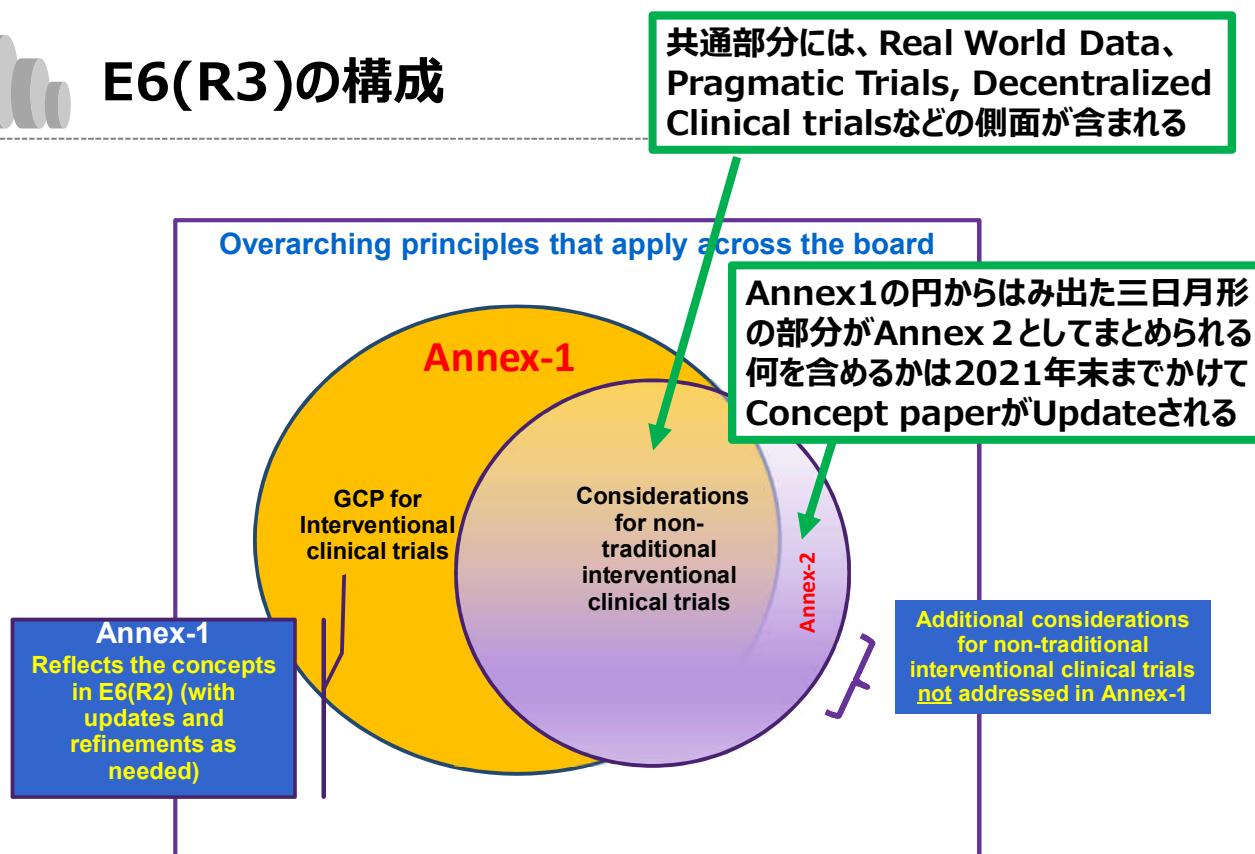
←
GCP Renovationは、他のICHガイドライン改定とは異なったレベルの改定！

● 他の団体（業界団体など）

- 少なくとも3大陸にまたがる国際的な団体（創設3団体を除く）
- ICH会合への参加実績、Working Groupへの専門家の派遣実績（最低2つ）
- ICHガイドラインにより規制される/影響を受ける

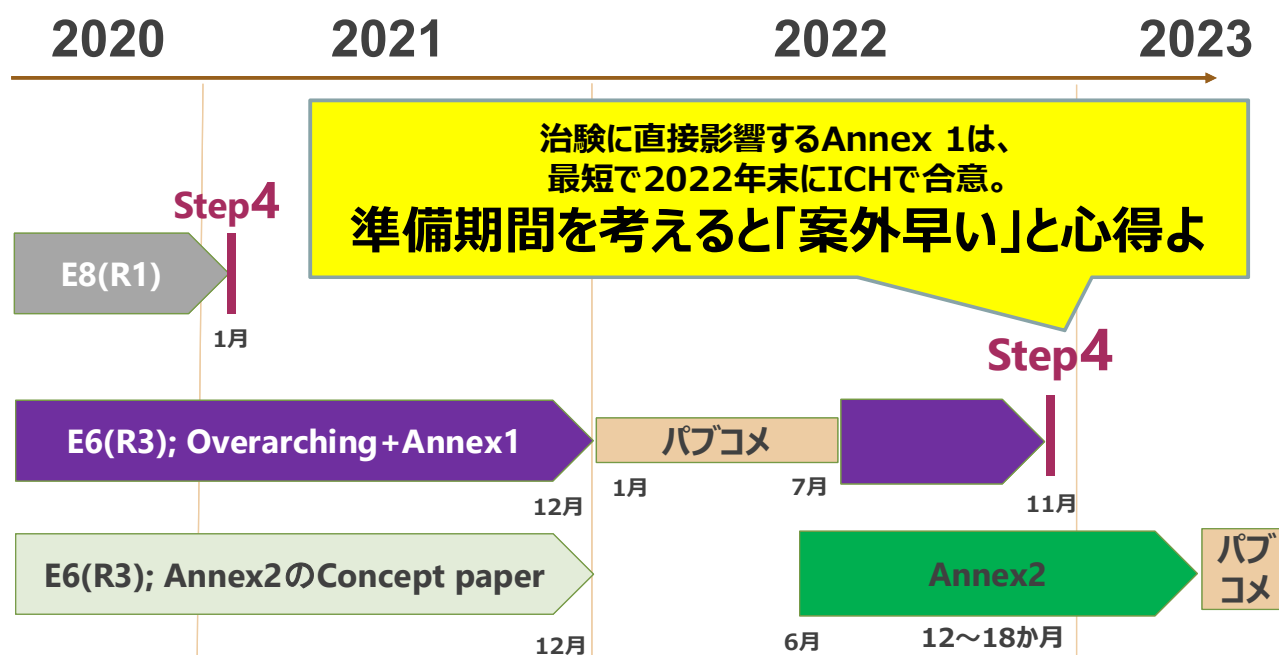


E6(R3)の構成





想定されているタイムライン



5



本日伝えたいこと



GCPリノベーションで推奨される

Quality by Design

に対応できるための準備を急げ！

まだ間に合うが、時間はそれほどないぞ！

他の国のSiteを圧倒する

Quality Champion

になるチャンスと思え！

6



質の管理技術の転換

● Quality By Design（計画に基づいた質の確保）

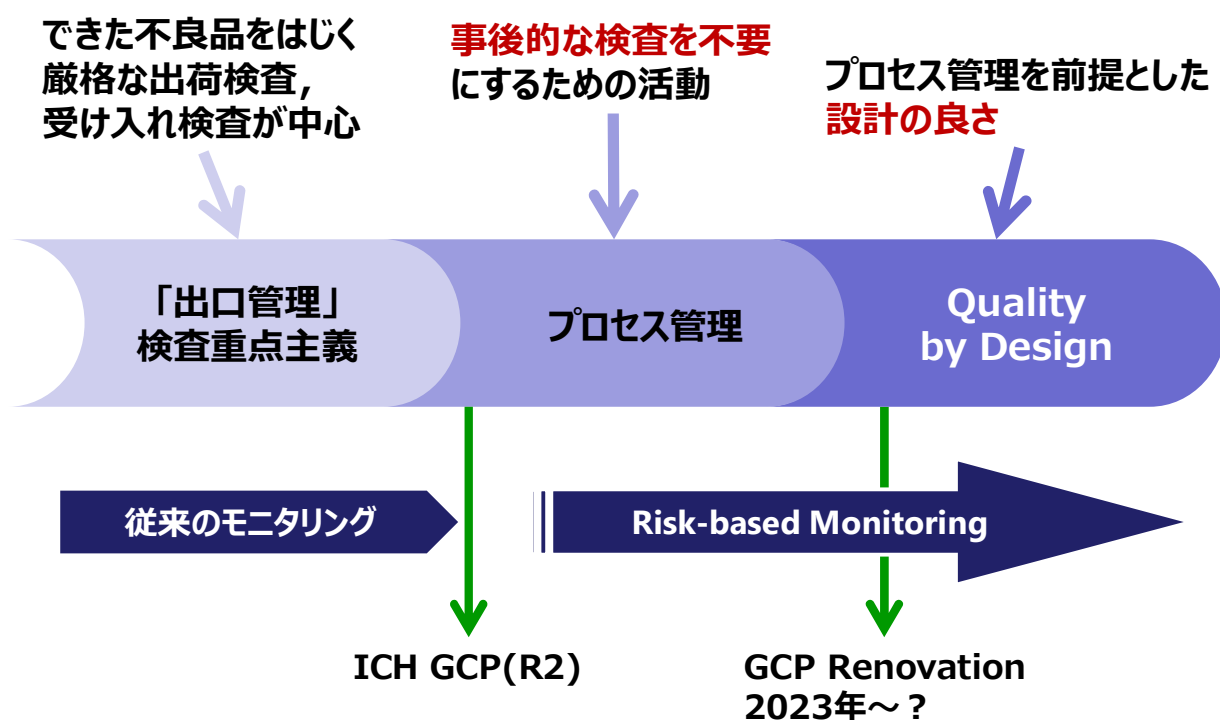
- 臨床試験や臨床研究の質の管理技術は、**出口管理（検査重点主義）**から、**後ろ向きの検査を不要とすることを目的とするプロセス管理**への移行に留まらず、**プロセス管理を前提とした、さらに上流の計画に向かうことを意味する。**
- このような質の管理技術の変遷は、**生産分野で培われてきた品質管理～品質マネジメントの歴史と同じ道を歩むことをICHガイドラインとして宣言するものであり、世界中で行われる臨床試験や臨床研究の質の管理技術がその方向に向かうことを促すものである。**

● Quality is "Fit for purpose"（目的への適合）

- **規制当局による意思決定において重要な意味を持つデータの信頼性をいかに確保し、どうやって示すか？**



品質管理・品質マネジメントの歴史



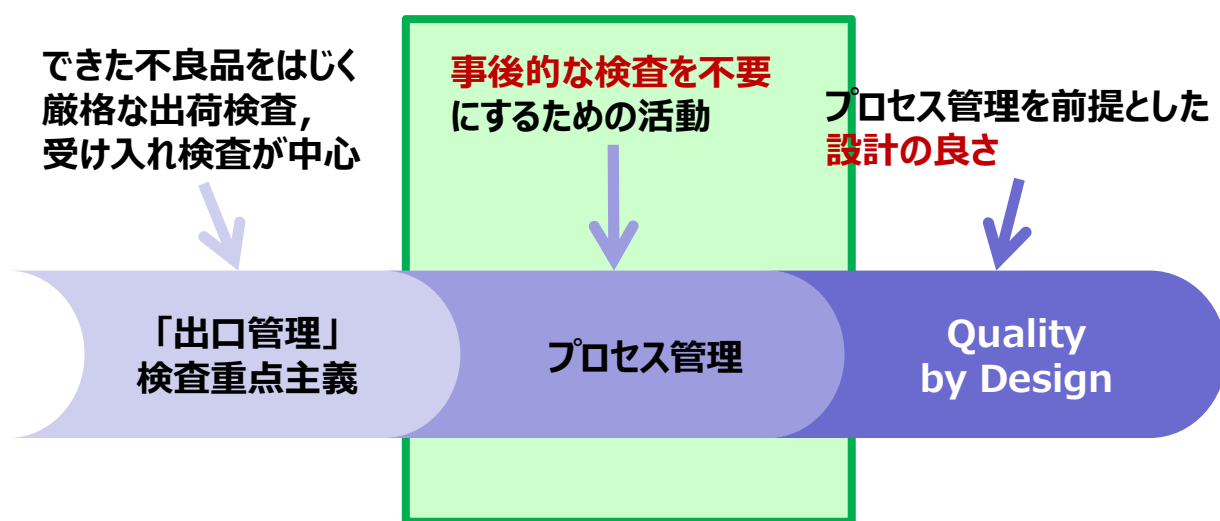


GCPでQuality by Designが 謳われることの影響

- GCPでは、スポンサーの責務という側面から質の管理技術が語られてきた
 - 実際、E6(R2)ではスポンサーの責務としてQuality Management System(QMS)の導入が勧められている
- しかし、このようなGCPの流れには「**大きな欠落**」があると思います。企業治験で行なわれてきた、後ろ向きでパッチワークのような質の管理技術を、いきなりQuality by Designにせよと言われても、かなりの飛躍があります。
- 「**大きな欠落**」とは、スポンサーはもとより、試験に参加する**医療機関のプロセス管理**です。

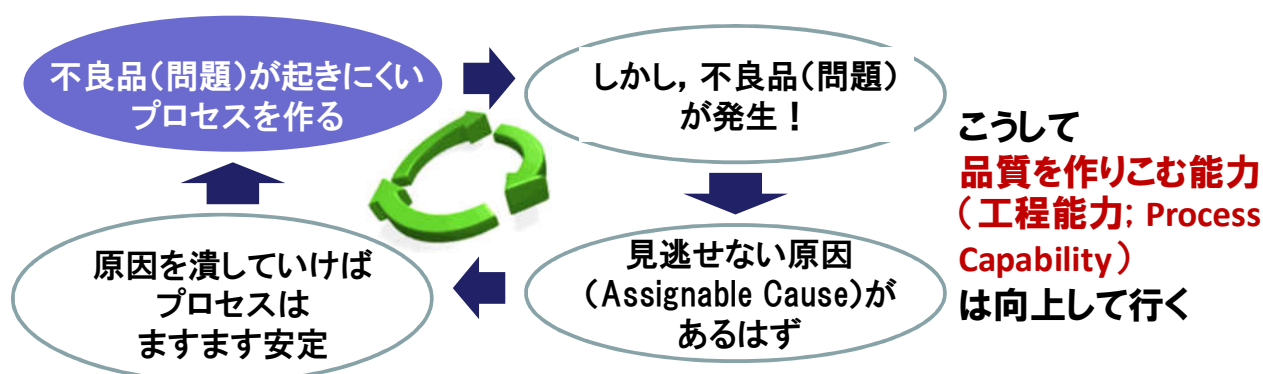


大きな欠落



事後的な検査（モニタリング、監査）が無駄なコストと思えるほど、
各施設のプロセスに質が作りこまれているか？
そのために自発的なKaizen活動が行われているか？

プロセス管理のシナリオ



- ✓ エラーや逸脱が起きにくいプロセスを作る
- ✓ CAPAのPA (ば) = 予防措置 に主眼
- ✓ 同種の問題は発生しにくい
- ✓ CAPAの対象となる問題のメリハリも考える (←Fit for purpose)
- ✓ モニタリングコストも下がっていくはず (←これを目標にするのは×)

11

試験開始前にリスクに対する予防措置を講じる

【リスクの分類】

- ① プロトコールによらない, その被験薬を用いる臨床試験で常に想定されるリスク
- ② プロトコール特有のリスク

参加施設によらないリスクで, どの施設にも起こりうるリスク

予防措置は全参加施設を対象としたトレーニング, プロトコールやEDCの記入の手引きなどによって全参加施設に周知してもらう方法が主となる

③ 参加施設ごとのリスク

参加施設ごとに異なるリスク

その施設の通常の業務フローと異なる手順に注目
 予防措置の講じ方も各施設で異なる。
 その施設の業務フローを熟知している人たちのみが、
 本当に意味のある効果的な予防措置を考えられる。
 施設担当CRAと施設のスタッフの協働が望ましい。

12

もっと前にやることもある



リスクの列挙と予防措置を講じる検討を、**プロトコールを見て初めて開始するようでは遅すぎる！**

- ✓ 最初の症例に間に合わない可能性
- ✓ 急いだためにリスクの列挙や予防措置が不十分になる可能性

準備期間が十分に確保できないことはよくあることでは？

そうならないために極めて重要なことは、
プロトコールに初対面する前に、
日ごろから施設が自発的にプロセスへの
質の作り込みを行うこと（Built-in Quality）

13

施設での日ごろからBuilt-in Quality

特定のプロトコールのリスクに対する
Built-in Quality



追加

プロトコールのようない
重要なデータやプロセスに対するBuilt-in Quality

【重要なプロセス】

同意のプロセス、
SAEの報告プロセス、
重要な組入基準
（特にリスクが著しく高いために
設定されている除外基準）
重大な副作用への対応
SAE、中止に至ったAEなど
重要なAEの転帰確認

【重要な安全性情報】

SAE、
治療の中止（あるいは用量変更）の
原因となった有害事象
他の重要な有害事象
有害事象がきっかけで併用治療をかなり
必要とする事象
治療上コントロールが困難であった事象
反応が不可逆的、or なかなか回復しない

【（原）資料の整備】

【作業者本人による自己点検】

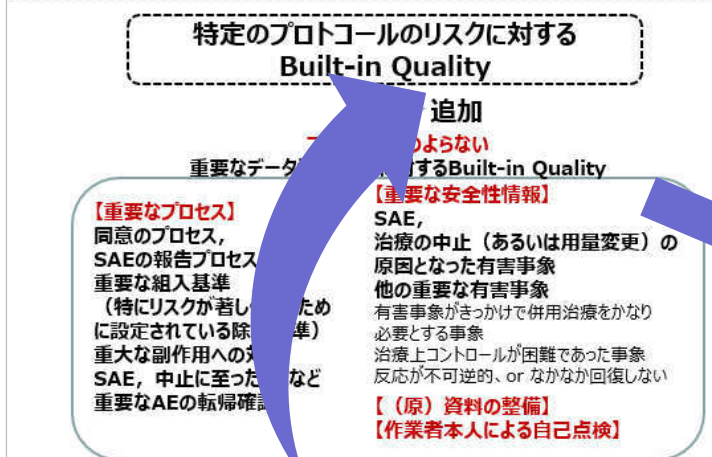
14



Built-in Qualityは、地道にひとつずつ



施設での日ごろからBuilt-in Quality

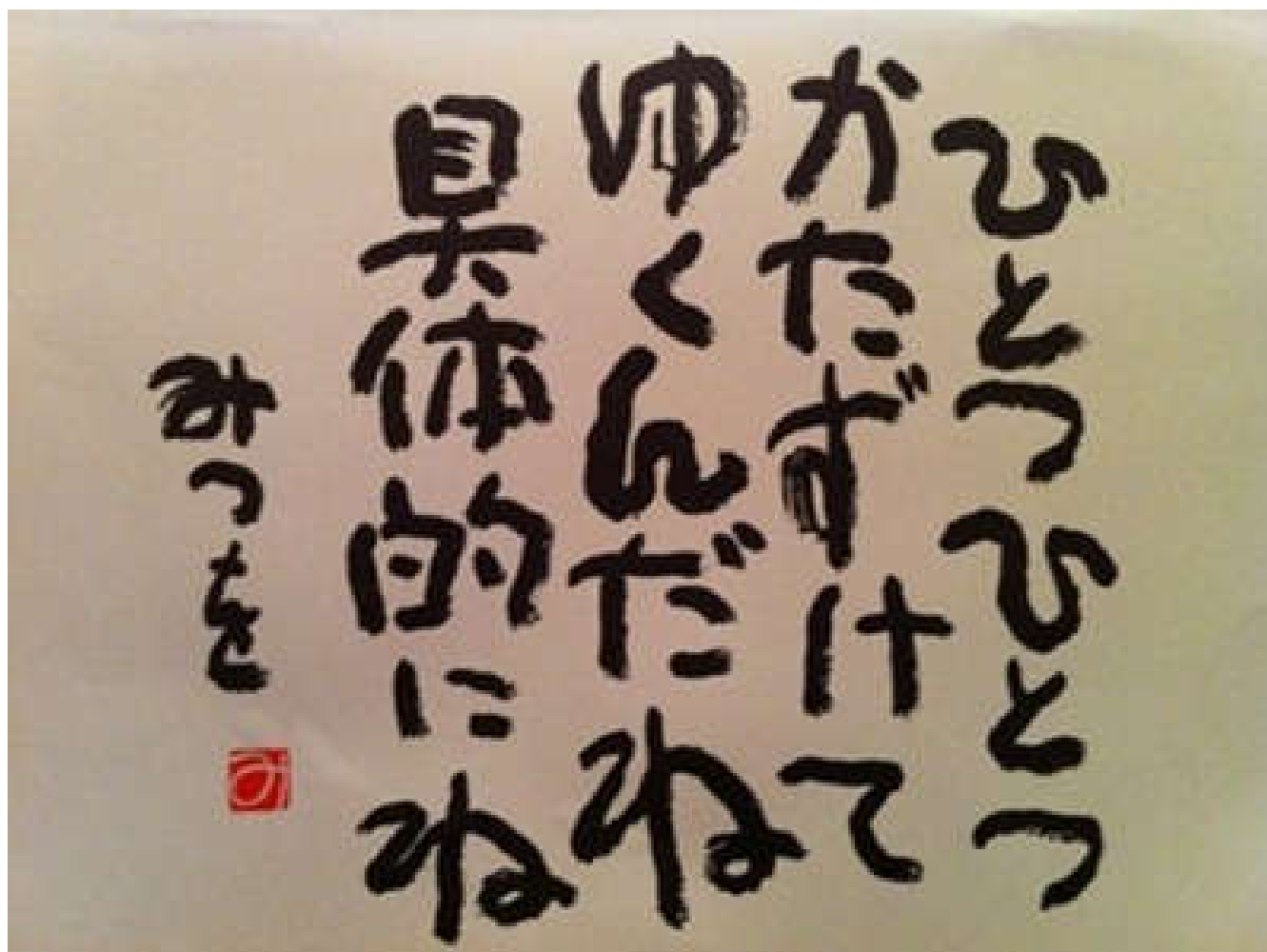


プロセス管理が
根付いた施設なら
プロトコル特有のリスクにも
迅速に対応できるはず

全部一度になんてできない！
どれか一つから始める。

関係者が集まり、問題を共有→
根本原因分析→予防措置の提案・
実装→予防措置が機能したかの
確認。

2つめの問題で同様にKaizen活動
3つめの問題で同様に...
回を重ねるごとに、効率的な
Kaizen活動ができるようになる





プロセス管理が根付いていれば怖いものなし

- Risk-Based Monitoringであろうと、GCP刷新のQuality by Designであろうと、プロセス管理が根付いている施設にとっては、やることは変わらないし、恐れる必要なし
- 基本的にICH-GCPが影響を及ぼすのは、管理する側（スポンサー）の管理技術。しかし、その管理技術がQbDという前向きのアプローチに変わることによって、悪いシナリオに向かう可能性がかなり高い、と思う。
- GCP刷新が各国で実装される2023年ころの最悪のシナリオは、
「プロセスに質を作りこめていない施設の排除」



2023年ころに起こると思いますよ

「このProtocolは新しいGCPに従って
Quality by Designの原則が
適用されます。」

「貴施設では治験に関わるプロセスに
質を作り込むために、どのような
取り組みが行われてきましたか？」

日本のStep5（日本の規制への実装を意味する通知発出）の時期も重要ですが、国際共同治験では、欧米のStep5以降は顕著になってくるんじゃないですかね？



これから2年間の積み上げが重要

- 今ならまだ間に合います。
- プロセスに質を作り込む（Built-in Quality）ためのKaizen活動を続けた施設は、2023年には問題解決の熟練施設になっていることでしょう。
- そのような施設は、プロトコル特有のプロセスについても短時間で予防措置を講じることができるでしょう。
- そのような施設は、Quality by Designの良きパートナーとして称賛され、仕事はなくなるどころか、引く手あまたとなって、世界中のどの施設にも負けない施設になるでしょう。
- 医療機関には、医療事故/医療過誤/ヒヤリハットで築いてきた医療安全対策の経験があり、臨床試験／臨床研究のプロセスに対するBuilt-in Qualityの活動の下地は十分にあると信じています。

19



伝えなかったことは伝わった？

本日伝えたいこと



GCPリノベーションで推奨される
Quality by Design

に対応できるための準備を急げ！
まだ間に合うが、時間はそれほどないぞ！

他の国のSiteを圧倒する
Quality Champion
になるチャンスと思え！

2021年、2022年のあり方会議では、
多くの施設がKaizen活動を自慢し合う

脅かそうとしてるんじゃない。
Built-in Qualityには
時間がかかるから、
すぐにでも取り組んでほしい

これから2年間、
Built-in Qualityのための
Kaizen活動を積み上げたら
世界のどこにも負けない施設
になる！
前向きな気持ちで取り組んで！
一生懸命取り組むとおもしろく
なってきますぜ。

一方、「なんだか難しそう」「そんな（時間的、精神的）余裕はないなあ」…
とか言って、2年間指をくわえて待った施設は排除される可能性すらある。

20

