



ASAN Medical Center QMS 体制の紹介

Elisabet Kim RN, MSN
Oncology Unit manager
Clinical Trial Center

Contents

- QMSを含むHRPP(Human Research Protection Program)の概念
- AMCにおけるHRPPの紹介
- COVID-19の対応について

QMSとは？

Elements of Clinical QMS Conceptual Framework



HRPPとは？



被験者保護プログラム(HRPP, Human Research Protection Program)は、臨床研究に参加する被験者の安全と権利の保護、および福祉の向上、臨床研究の倫理的実施を保障するための統合的システム。

HRPPの主な任務: 臨床研究における関連規定・政策の樹立、内部監査、規定遵守および違反管理、Help deskの運営、利害相反の管理、教育。

HRPP導入の背景

Jesse Gelsingerの事例

1999.09– Jesse Gelsinger(M/18)

- 対象者: OTCD(Ornithine transcarbamylase deficiency,OTC欠損症): 血中Ammoniaを上昇させる遺伝子疾患
-> 治療: 低蛋白食事療法、残余窒素排泄促進剤
- 試験薬剤: adenoviral vector
- Outcome: 治療開始後4日後に呼吸困難で死亡
[死亡原因]:Target organだけではなく、他の臓器への浸透、免疫が増加され、炎症反応が見体温が40.3℃まで上昇、コーマ、人工呼吸器付き後、死亡。

Jesse Gelsinger
June 18, 1981 – September 17, 1999

- He suffered from a rare metabolic disorder, BUT he was not sick – his condition was under control.
- He signed up for a gene therapy trial at University of Pennsylvania to help test the safety of a treatment for babies.
- A few days after receiving the injection, Jesse experienced organ failure and passed away at 18 years old.



In 1999, 18-year-old Jesse Gelsinger died of an immune reaction following gene therapy. Source: Arron Welch/Slideplayer

➡ IRB だけでは十分ではない！ 研究の過程を改善するため、機関次元の管理が必要

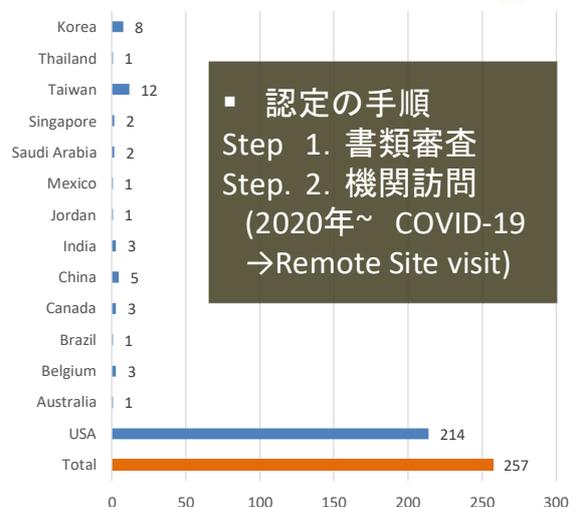
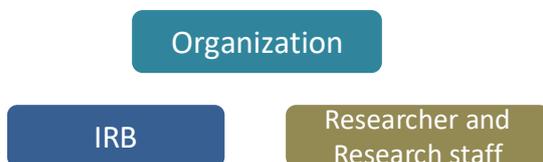
AAHRPPとは？

Association for the Accreditation of Human Research Protection Program



- 2001年に米国政府の臨床試験の安全性と倫理関連の7つの省庁の後援で設立された非政府(非営利)団体。(https://www.aahrpp.org/)

➡ 認定基準3つの骨子



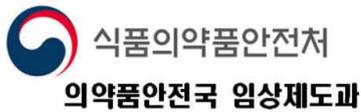
■ 認定の手順
Step 1. 書類審査
Step 2. 機関訪問
(2020年~ COVID-19
→Remote Site visit)

MFDSのHRPP guideline

임상시험 및 대상자보호프로그램(HRPP)
운영 가이드라인 (민원인 안내서)

2014. 3.

適用範圍:医薬品臨床試験
→機関ではその他研究にも
拡大適用(臨床研究含む)



I. 総則	1. 目的 2. 用語と定義 3. 基本原則 4. 適用範囲
II. 被験者保護プログラム)の運営 (3代構成要件)	5. 臨床試験実施機関長の義務 6. 被験者保護プログラム)の運営 7. 被験者保護部署の設置
III. 被験者保護プログラム)の基本業務 (6代機能)	8. 基本業務の範囲 <input checked="" type="checkbox"/> 内部監査(Internal Audit) 10. Help deskの運営 11. 利益相反(COI)の管理 <input checked="" type="checkbox"/> 規程の制定・改正管理 <input checked="" type="checkbox"/> 規程順守と違反の管理 <input checked="" type="checkbox"/> 教育

HRPP認定機関は？

□ 차등평가

○ 등급별 조사주기('19년부터 적용)

등급	우수	적정	등급역		미흡
			(I)	(II)	
조사 주기	1회/2년	1회/2년	1회/2년	1회/2년	1회/1년
평가 기준	■ 等級別に審査周期異なる ■ AAHRPP又はMFDSのHRPP機関 →自立的QMSが動く優秀機関で認定				

- * '19년 이후 품목허가 관련 임상시험 실태조사 이력이 있는 경우 다음 주기 정기 실태조사 면제 가능
- ** '19년 임상시험 실시상황 보고 기준

- MFDSの定期監査周期延長
- 義務教育実施機関での認定
- 許可範囲以内のIITなど一部試験についてMFDSの承認免罪
- 機関の信頼性確保
- 多様な研究機会

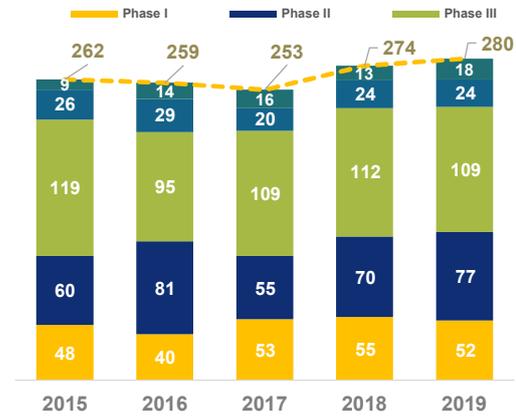
AMCでQMS導入の背景

韓国とAMCの臨床試験の現況

MFDS承認件数

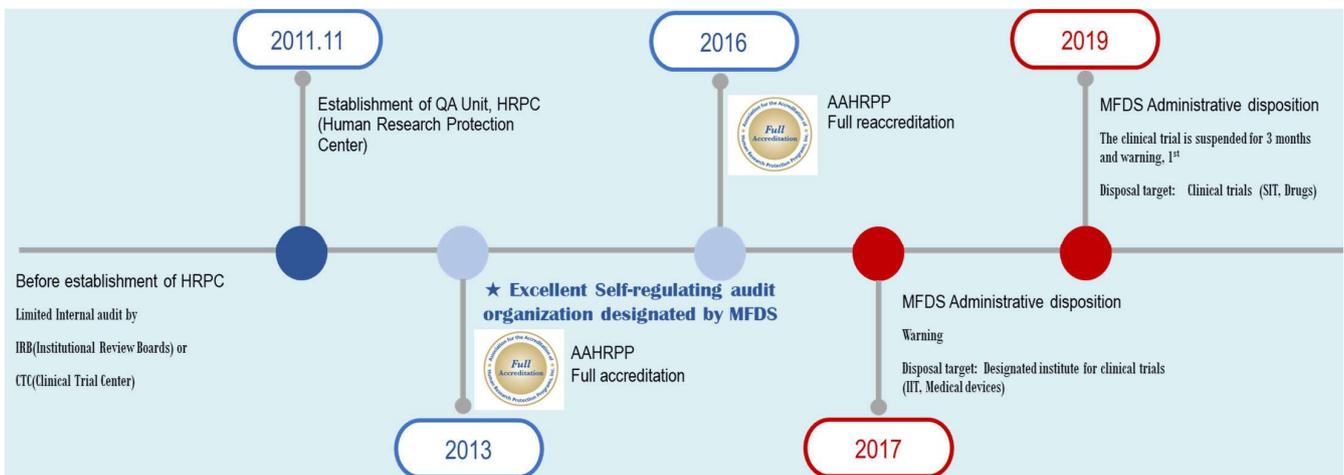


AMC承認件数

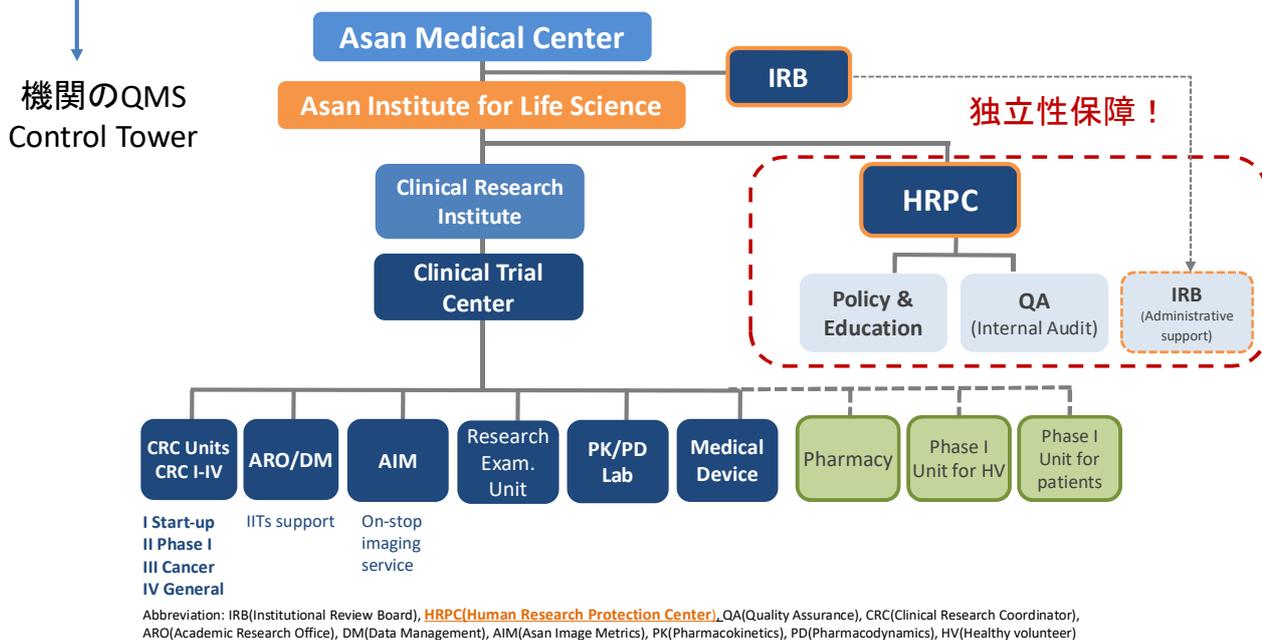


AMCでQMS導入の背景

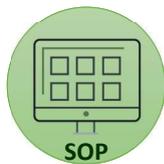
History of Internal audit: Administrative disposition from MFDS since 2013



HRPCの組織図



AMC QMSの主な項目



Policy, SOP

Establishment and management of SOP



Internal Audit

Evaluate non-compliance, Root cause analysis
CAPA



Education

SOP training
Education of persons conducting clinical trials
(GCP, Up to date regulations) **Mandatory**

Policy, SOP management

臨床研究における関連規程・政策の樹立 義務

規程・政策の樹立

➡ ICH GCP R2、MFDS政策など

SOP制定・改定管理

➡ 随時又は定期2年ごと

SOP文書管理、維持、教育の履歴管理(電算システム)



作成



検討及び承認



教育、閲覧
書式Download



Policy, SOP management (Example)

必須履修SOPの目録

No.	SOP	バージョン	作成日	有効期限	内容
1	임상연구수행 SOP (GEM.2011) 연구자의 책임	8.0	완료		
2	임상연구수행 SOP (GEM.2022) 임상연구관리(연구자)의 책임	8.0	완료		
3	임상연구수행 SOP (GEM.2023) 임상연구 로그관리	8.0	완료		
4	임상연구수행 SOP (GEM.2024) 연구자 및 연구실습자 교육	8.0	완료		
5	임상연구수행 SOP (GEM.2005) 임상연구관리(연구자)의 교육	8.0	완료		
6	임상연구수행 SOP (GEM.2006) 프리시딩 관리	8.0	완료		
7	임상연구수행 SOP (GEM.2007) 임상연구 연구활동 관리	8.0	완료		
8	임상연구수행 SOP (GEM.2008) 임상연구관리(연구자)의 책임관리	8.0	완료		
9	임상연구수행 SOP (GEM.2009) 임상연구활동 이용	8.0	완료		
10	임상연구수행 SOP (PSM.361) 대상자 발생시 및 응급시 대응	8.0	완료		
11	임상연구수행 SOP (PSM.302) 사전 시험기관 방문	8.0	완료		
12	임상연구수행 SOP (PSM.303) 연구계획서 및 변경계획서 작성 및 검토	8.0	완료		
13	임상연구수행 SOP (PSM.304) 연구계획서의 IRB 승인 절차	8.0	완료		
14	임상연구수행 SOP (PSM.305) 중개기관서 개발 및 검토	8.0	완료		
15	임상연구수행 SOP (PSM.306) 임상시험 개시절차	8.0	완료		
16	임상연구수행 SOP (PSM.307) 임상시험계획 및 연구진행 상황	8.0	완료		
17	임상연구수행 SOP (PSM.308) 임상연구관리	8.0	완료		
18	임상연구수행 SOP (PSM.401) 연구자책임자(CRO)의 역할과 책임	8.0	완료		
19	임상연구수행 SOP (PSM.402) IRB와의 의사교환 및 보고	8.0	완료		
20	임상연구수행 SOP (PSM.403) 연구자책임자(CRO)의 프리시딩 관리	8.0	완료		
21	임상연구수행 SOP (PSM.404) 임상시험 종료/중단 관리	8.0	완료		
22	임상연구수행 SOP (PSM.405) 임상시험을 위한 윤리 관리	8.0	완료		
23	임상연구수행 SOP (PSM.406) 임상시험을 위한 윤리 관리	8.0	완료		
24	임상연구수행 SOP (PSM.407) 중개기관서 개발/검토/승인	8.0	완료		
25	임상연구수행 SOP (ISM.501) 시험물의 취급	8.0	완료		
26	임상연구수행 SOP (ISM.502) 재사용 및 보관 관리	8.0	완료		
27	임상연구수행 SOP (ISM.503) 재사용 및 보관 관리	8.0	완료		
28	임상연구수행 SOP (ISM.504) 시험물 관리	8.0	완료		
29	임상연구수행 SOP (ISM.505) 시험물 관리	8.0	완료		

내용

서면동의 취득
Obtaining of Informed Consent

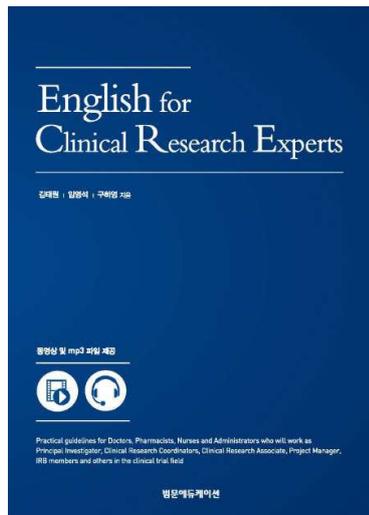
1. 목적(Introduction and Purpose)
본 표준작업절차서(Standard Operating Procedure, 이하 "SOP"라 한다)는 연구책임자 및 동의 획득 담당 연구자들이 인간을 대상으로 하는 임상연구에 참여하는 대상자 및 대리인의 권리를 보호하기 위해 관련 규정 및 기준의 100%에 맞게 동의서를 취득하기 위하여 개발되었다.

2. 적용 범위(Scope)
임상연구에 참여하는 대상자로부터 서면동의(전자서 포함, 단, 의약품 임상시험은 전자서명법에 따른 전자서명이 기재된 전자문서를 받는 활동에 적용한다.

3. 관련 규정 및 지침(Applicable Regulations/Guidelines)
대한민국 인체에 관한 약제 30조 제3호
의약품시험 시행규칙 제24조
의약품 등의 안전에 관한 규칙 별표 4
의약품 임상시험 관리기준
의약품시험 시행규칙 별표 3 의 표 3-1
인사청탁 관리기준
AMC IRB SOP
21 CFR 312.20
21 CFR 312.60
21 CFR 312.69
21 CFR 312.67
ICH-GCP(E6)
Declaration of Helsinki
경험윤리 및 안전에 관한
법률/시행령/시행규칙

- 내용
- 用語定義
 - ICF取得の手続き
 - ✓ 一般の成人
 - ✓ 社会的弱者
 - ✓ 外国人
 - ✓ 小児・法律的代理人
 - ✓ 応急状況の同意免罪
 - Amendment同意の手續き
 - 同意手續きの記録など
- SOPで全部含められない場合は?

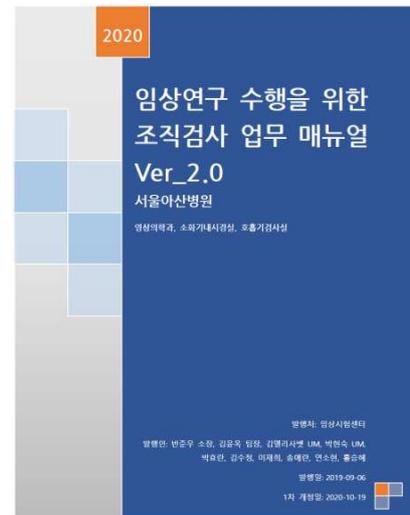
Checklist & Manual !



Audit Interview, e-mail, Teleconference等)

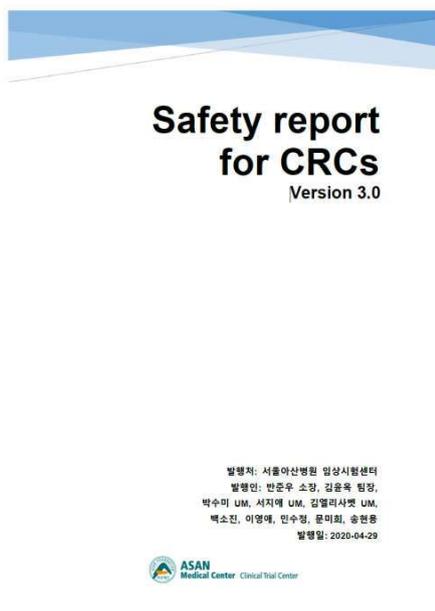


院内の電算システムの中研究関連



組織検査依頼

SAE Manual



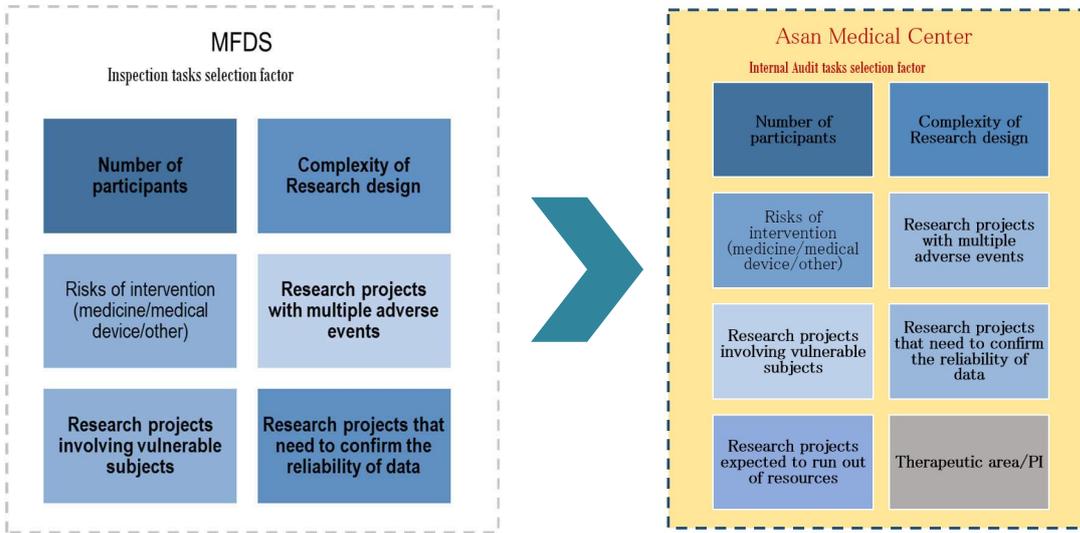
목 차	
1. 용어 정의	5
2. SAE 보고서 포함되어야 하는 내용	9
3. Useful Phrase for SAE reporting	10
1) Concurrent conditions	10
2) Concomitant medications	10
3) Radiology test	10
4) Laboratory test	11
5) Common expression	11
4. Examples of SAE	13
Anorexia [CTCAE v4.03: Metabolism and nutrition disorders]	13
Appendicitis [CTCAE v4.03: Infections and infestations]	13
Acute kidney injury [CTCAE v4.0: Renal and urinary disorders]	14
Abdominal infection [CTCAE v4.03: Infections and infestations]	15
Autoimmune thyroiditis [CTCAE v4.03: Immune system disorders]	16
Alanine aminotransferase increased/Aspartate aminotransferase increased (ALTA/AST elevation) [CTCAE v4.03: Investigations]	17
Acute myocardial infarction, Acute respiratory failure, Aspiration pneumonia, Seizure [CTCAE v4.03: Cardiac disorders, Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, Nervous system disorders, Multiple events]	19
Blurred vision, headache [CTCAE v4.03: Eye disorders, Nervous system disorders]	19
Blood bilirubin increased [CTCAE v4.03: Investigations]_Hy's law	19
Colitis [CTCAE v4.03: Gastrointestinal disorder]	20
Cytokine release syndrome_During IP infusion [CTCAE v4.0: Immune system disorders]	21
Cytokine release syndrome_Post IP infusion [CTCAE v4.0: Immune system disorders]	21
Central serous chorioretinopathy (Chorioretinopathy) [CTCAE v4.03: eye disorder]	22

内容

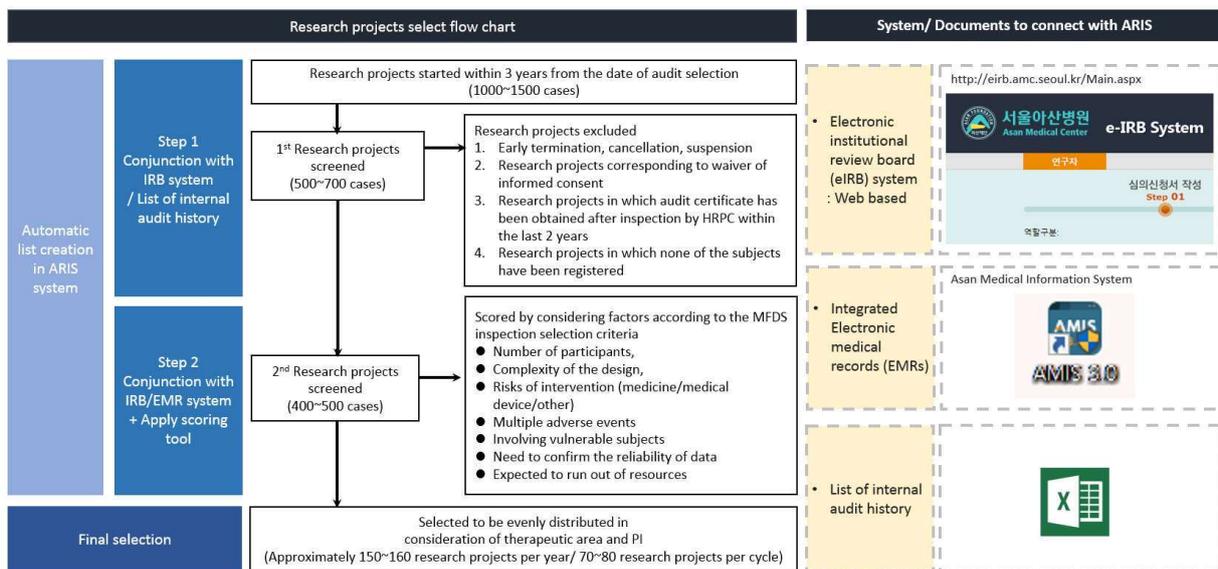
- 用語定義
- 報告の流れ(IRB/依頼者・MFDS)と必ず含めるべき内容
- ✓ Intro/Body/Closing
- 事例(多頻度)
- ManagerとDual Check!
- ✓ 報告期間遵守?
- ✓ 必須内容含む?
- ✓ EMR記録は十分?

Internal Audit process in AMC

内部監査の選択基準 (MFDS vs AMC)



Internal Audit process in AMC



Internal Audit process in AMC

Classification of risk factors		Items that can be scored by taking factors from IRB and EMR	Score
Selection factors by the MFDS	Number of participants	Number of research subjects reported in continuing review	5
		Number of screening research subjects on OCS(order communication system)	5
	Complexity of Research design	Purpose of research projects (To obtain marketing authorization for drug or device (domestic/ overseas)/ For academic purpose)	3
		Research under an IND or IDE (MFDS)	10
		Whether or not blinding is included in the research design (double blind / single blind / Open)	3
		Research that keeps research samples separately for future research	2
		Research institute [Single centered/ Multi centered (domestic/ international)]	5
	Risks of intervention (medicine/medical device/other)	Research with high classification of medical devices (For medical device clinical trials only)	5
		Research projects with a risk level of III or IV	5
	Research projects with multiple adverse events	Number of initial SAE reports	5
		Number of initial SUSAR reports	5
	Research projects involving vulnerable subjects	Whether research projects involving vulnerable subjects	5
		Methods and material to recruit subjects	3
		Research project with conflict of interest	5
	Research projects that need to confirm the reliability of data	Number of reports of unanticipated problems	5
		Number of reports of deviation/violation/noncompliance	5
		Research projects that have not submitted continuing review	5
		Whether to participate in Sub-I	5
Reflection of additional risk factors	Whether to participate in study coordinator	5	
	Classification according to Sponsor (Sponsored Initiated Trials/ Investigator initiated Trials)	10	
	PI experience/ PI that conducts multiple studies at the same time/ Research projects with a history of PI changes	15	

* Added as a risk factor reflecting [ICH GCP E6 R2 4.2 Adequate Resources]

Internal Audit process in AMC

内部監査の結果及び内容共有

結果	定義
Critical	関連法規、機関の政策、IRBの決定事項、承認された計画書の重要な違反で患者の権利、安全、福利および臨床試験の結果の信頼性と真実性に重大なリスクを与える場合: 即時是正活動(Corrective action)が必要(例、Fraud、同意書未取得など) - 臨床データの重大な品質低下、重要基つい文書不在、データ操作、または意図的に歪曲された解析など
Major	関連法規、機関の政策、IRBの決定事項、承認された計画書の重要な違反に該当するが、患者さんの権利、安全、福利および臨床試験の結果の信頼性と真実性に重大な危険を及ぼさない(例: 計画書上の重要な手順違反) - 臨床データのわずかな品質低下、微々たる根拠文書の不在、繰り返し発生した軽微な不適合事項など
Minor	関連法規、機関の政策、IRBの決定事項、承認された計画書のマイナー違反でcritical major findingに該当しない場合 *多数のminor findingが集まれば、major findingになる
Recommendation	今後の臨床試験の品質を向上させ、従わない可能性を減らすために必要な提案 - 自発的措置の勧告

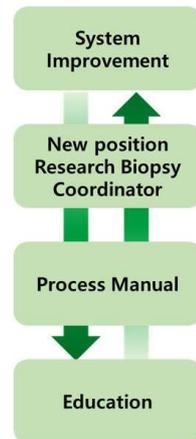


Issue Management

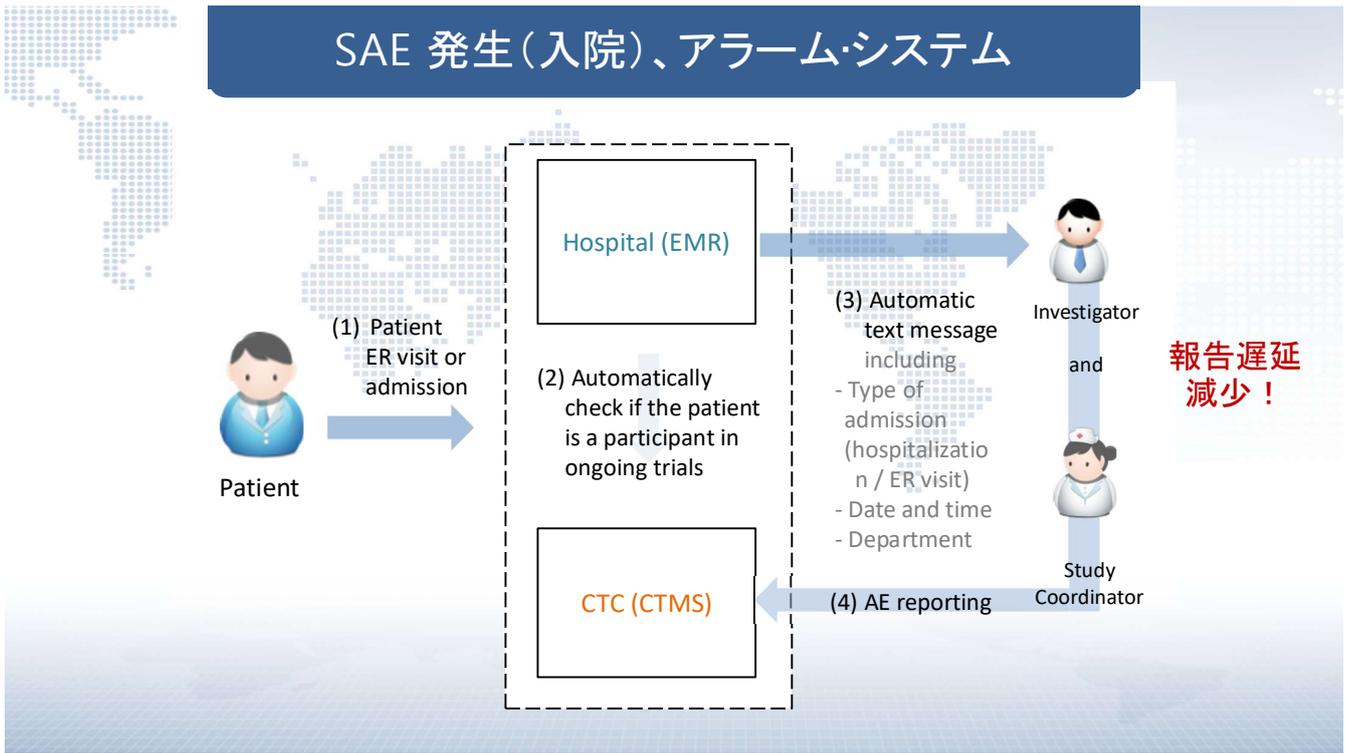


Issue Management(Case)

初期臨床試験の件数↑、Paired Biopsy必須↑、腫瘍内科では適切な検査部位を確信できない、放射線医学科のStandardは臓器別に異なる。
 →Protocol Deviation↑ →Process Improvement活動→Protocol Deviation↓



SAE 発生(入院)、アラーム・システム



Education in AMC

義務教育の企画、支援、教育の履歴記録管理

臨床試験等従事者の教育

薬事法 第34条の4 及び「医薬品等の安全に関する規則」第38条の2, 第38条の3

- ✓ CRC 40時間
- ✓ 研究者 8時間
- ✓ 業務担当者 8時間

教育内容と必須履修時間



教育実施機関の指定条件

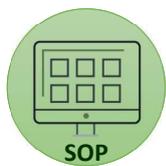
教育全般の管理、記録、維持



データ連動

- ✓ Online/ Off-line
- ✓ 年間教育
- ✓ 教育の履歴管理
- ✓ 研究履歴
- ✓ 教育履歴 (※2年ごとに承認)

AMC QMSの主な項目



Policy, SOP

Establishment and management of SOP



Internal Audit

Evaluate non-compliance, Root cause analysis
CAPA



Education

SOP training
Education of persons conducting clinical trials
(GCP, Up to date regulations) **Mandatory**



最終の目的

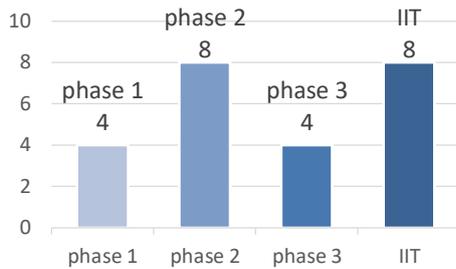
- HRPPの運営したら完璧？ No!

→早い発見、早い対処、早い改善！

→品質問題の根本的な原因を機関のレベルで解決！

韓国 COVID-19 と臨床試験の状況

総 24件 (SIT 16, IIT 8)
19個 物質 (2 vaccines)
12個 sponsors (IIT 外)



MFDS: 臨床試験登録基準 (2020.10.24)

COVID-19 関連 임상시험 고려사항

□ 임상시험심사위원회(IRB) 심사

- (우선심사) 코로나 19로 인한 국가 재난 등 간접로써 임상시험의 경우에는 우선 심의할 수!
 - IRB의 공동운영 및 심사위탁(재정실사위원회) 검토하시기 바랍니다.

✓ (공동심사위원회) 복수 기관에서 실시할 경우, 공동심사위원회를 개최하여 심사 결정하거나, 결정으로 다른 기관의 심사위원회에서 심사 결정 (공동심사위원회) 인정이 지정심사위원회의 상

□ 임상시험용 의약품 처방과 관리

- 감염병 확산 방지 등을 위해 시판 의약품과 동일한 기준으로 임상 시험용 의약품도 권화상담·처방, 대리처방 및 시험참여자에게 의약품 배송공급 등을 한시적으로 허용하오니, 임상시험의뢰자 및 임상시험실시기관(임상시험심사위원회, 임상시험의뢰자 포함)에서는 아래로부터 마까지의 항목을 충분히 검토하여 수행하시기 바랍니다.
 - 가. 질환 종류(경증·중증 등) 및 대상자 상태 등 개별 안전요소를 충분히 고려할 때 조치해도 안전하다는 선행 판단이 경우 관련

COVID-19 関連 MFDS指針

- ✓ IRB迅速審査
- ✓ 同意手続き
- ✓ 医薬品処方と管理(電話相談、代理処方、配送等)
- ✓ その他、報告義務(重大な件以外は除外)

다. 조치 가능 여부에 대해 대상자 또는 IRB에 사전에 연락하여 승인을 득할 것.
- 대상자의 안전 뿐만 아니라 윤리적인 측면 등에 대한 고려 필요
마. 시험책임자와 의뢰자의 의무는 약사법령에 따라 정하되, 사전에 조치에 필요한 역할과 책임 구분/조치 전, 상기 내용에 대해 임상 시험 별로 검토 필요

국립중앙의료원

국립중앙의료원

(2020. 3. 20 발표)

COVID-19_AMC의 대응

防疫の指針は国家、院内COVID-19-Control towerの指針を従う

一般の診療



内院一日前Mobile問診票作成



入口で発熱Monitoring



入院患者さんは COVID-19検査必須

※一時的に非対面診療も一部許容(電話相談、処方、IPの配送(基準満足した))

研究関連指針



外部人と対面Meeting控え



Monitoringは個別室運営、Wrap-up書面で



COVID-19関連迅速審査

まとめ

- 機関でのQMSは被験者の保護に基づいて機関全体の次元で運営すべき。(Collaborative efforts)
- 被験者保護と専門性確保のため、独立的是部署の設置と総合的管理Systemが必要。
- 急激に変更する臨床試験環境に対応できる柔軟性が必要。

危 機

Danger

Opportunity

THANK YOU.

-This slide was Supported by Sooyeon Yang、Sulhaw Kim-
(AMC HRPC)