



Breakthroughs that
change patients' lives

企業が医療機関 に求めるQMS

医療機関におけるQMS向上作戦
国立がん研究センター東病院
2020年12月12日

ファイザーR&D合同会社
クリニカル・デベロップメント・クオリティ
北村 篤嗣



1

本日の内容

1. クオリティ・マネジメントについて
2. 医療機関と協働した依頼者の治験プロセスの改善の紹介
3. 医療機関に求めるQMS



厚生労働省 0705 第 3 号
令和 元 年 7 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて

医薬品の製造販売承認申請、再審査等の際提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集のために行われる試験及び製造販売後臨床試験（以下「治験等」という。）の実施の基準については、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下「GCP 省令」という。）で定められており、GCP 省令に適合した治験等の円滑な実施に当たって参考となるガイダンス（以下「GCP ガイダンス」という。）を「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて（平成 24 年 12 月 28 日付け薬食審発 1228 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添として示しています。

今般、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）の合意に基づき、ICH-E6（R1）ガイドラインが改定され、「ICH-E6（R2）：医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドラインの補遺」が取りまとめられたこと、これまでの GCP 省令の改正等を踏まえ、GCP ガイダンスを別添のとおり改めますので、御了知の上、貴管下関係業者、医療機関等に対して周知いただきますようお願いいたします。

なお、改正後の GCP ガイダンスは、令和 2 年 1 月 1 日以降に治験計画書又は製造販売後臨床試験実施計画書（以下「治験計画書等」という。）の提出が行われる治験等に適用されますが、本日以前に治験計画書等の提出が行われる治験等については、改正後の GCP ガイダンスを参考に実施しても差し支えありません。

2019年7月5日

「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について

ICH-E6（R2）における品質管理(1)

JPMA ICH-E6 Project

ICH-E6(R2) 5.0



5.0 Quality Management

The sponsor should implement a system to manage quality throughout all stages of the trial process. Sponsors should focus on trial activities essential to ensuring human subject protection and the reliability of trial results.

治験依頼者は、治験の全ての過程において品質をマネジメントするためのシステムを実装すべきである。

治験依頼者は、被験者保護及び治験結果の信頼性の確保に不可欠な治験活動に重点的に取り組むものとする。

治験のデザイン、実施、記録、評価、報告及び文書保存の全ての過程において、品質を管理するためのシステムが必要であることを意図している。

4

JPMA ICH-E6 Project

今までの品質管理との違い



（従来）

- 品質保証及び品質管理システムを履行、保持する責任はあったが、具体的な要求事項や手法は示されていなかった。
- 多くの会社は100%QCを行っていたり、すべての試験において一律の基準で品質管理や品質保証をしていた。



< 治験環境の変化 >

- 治験の規模、複雑さ及び費用が増大
- 技術及びリスクマネジメントプロセスの進化
- 電磁データによる記録や報告の普及



被験者保護と治験結果の信頼性を保証しつつも**効率性**を高め、重要な活動に**重点的**に取り組む新たな機会がもたらされた。

→ Quality Management System (QMS) のGCPへの導入

ICH-E6 (R2) における品質管理(2)

JPMA ICH-E6 Project

JPMA ICH-E6 Project

QMSを支える構成要素

JPMAが考える
Clinical Trialにおける
QMSを支える構成要素の例

組織・
体制

外部との
提携
Partnering

Risk
Management

記録作成と
保存

明確な
プロセス
Process

Issue
Management

QMS

製薬協が考えるQMSの構成要素

改訂内容(7-1)

5. SPONSOR

5.0 Quality Management

治験の品質を管理するために Quality Management System(QMS、品質マネジメントシステム)が必要である旨が明記された。

品質保証及び品質管理のために使用する方法は、治験特有のリスク及び収集する情報の重要性和釣りの取れたものとし、不必要な複雑さ、手順、データの収集を避けるべきである。治験実施計画書や、症例報告書の様式その他業務関連文書(SOP等)は簡潔明瞭で一貫しているべきである。また、QMSには Risk Based Approach(リスクに基づくアプローチ)を用いる旨などが明記された。

Breakthroughs that
change patients' lives

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
臨床評価部会 「ICH-E6(R2) 研修資料」

ICH E8 (R1)臨床試験の一般指針 臨床試験における質の設計

ICH E8 (R1) step 3

臨床試験の一般指針 ガイドライン(案)

3 臨床試験における質の設計

3.3.3 ステークホルダーの試験デザインへの関与の促進 (一部抜粋)

患者や実際の診療に携わる医師を含む幅広いステークホルダーからのアドバイスは、臨床試験デザインに最も良く情報を与える。試験依頼者自身の組織のみならず、外部の専門家やステークホルダーからの意見も謙虚に聴取するべきである。

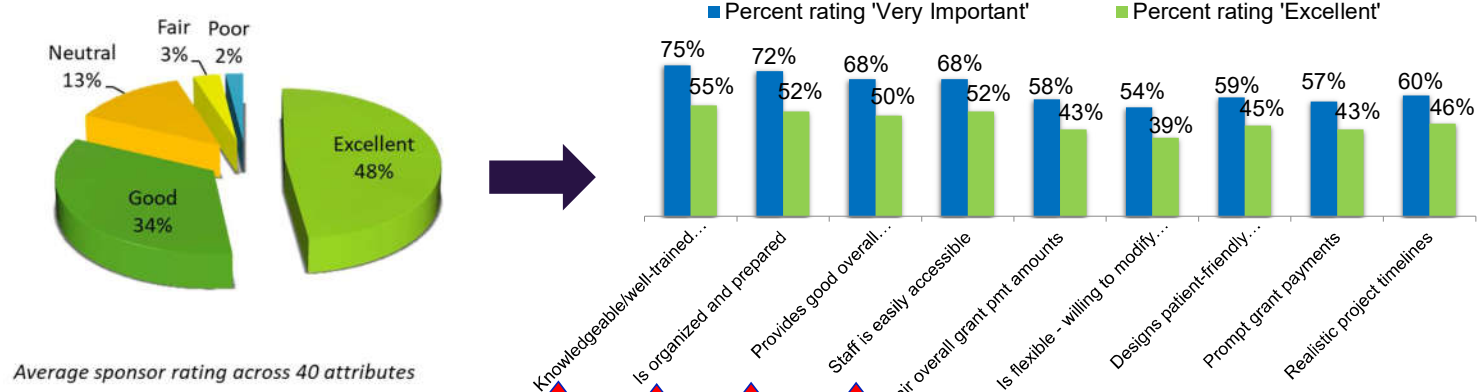
試験担当医師、試験コーディネーター及び他の現場スタッフ、並びに患者／患者団体等、試験の成功に直接影響する人々の参画は、試験に質を組込むプロセスに良い情報をもたらす。試験担当医師及び被験者の候補である患者は、提案された適格基準を満たす被験者を登録できる可能性や、試験の来院スケジュールや手順が過度な負担となり早期脱落を生じ易いかといった組入れの実施可能性について、あるいはまた試験エンドポイントや試験の設定の、対象となる患者集団における一般的な妥当性に関して価値ある識見を有する

Breakthroughs that
change patients' lives

www.icrweb.jp

営利目的での利用はご遠慮ください

Global Site Surveyで医療機関が重要と判断する項目と 実際の治験依頼者のパフォーマンスには大きなギャップが示された



上位4項目

1. プロフェッショナルで、知識があり、教育されたCRA
2. モニタリングが整理され、十分準備されて実施される
3. 全般的によくデザインされたプロトコルが提供される
4. スタッフが問題をあげやすく、タイムリーに適切に解決される

特に重要と考えられている項目

Source: 2017 Centerwatch global investigative site survey

本日の内容

1. Quality Managementについて
2. 医療機関と協働した依頼者の治験プロセスの改善の紹介
3. 医療機関に求めるQMS

HCPアドバイザリーボードによる治験プロセス改善



Investigator & HCP Pain Point Ad Boards

Provide support services for investigators and HCPs to solve potential pain points in the investigator experience

Investigator・CRCによる

(プロセス)改善のためのアドバイザリー・ボード
(ワークショップの実施)



アドバイザリーボード:
各国のInvestigator/CRCによる課題特定・改善策の提案を
プロトコル、同意説明文書、CRF、モニタリングなど必要な項目に対し
て検討した

Breastcancer.org
change patients' lives

(Local試験がある)日本と中国共通で報告された課題の事例

課題	インパクト
プロトコルのデザイン 厳密な選択除外基準、予め規定された手順が医療機関や患者目線で作られていない	High 症例登録を改善し、プロトコル逸脱を減少させる
プロトコルのデザイン 選択除外基準や併用禁止薬など各国の医療習慣に合っていない	High 症例登録を改善し、プロトコル逸脱を減少させる
同意説明文書のデザイン 同意説明文書が患者目線で作成されていない (分量や用語の使用など)	Middle 同意取得率を改善させる
ePRO, eDiary 1) ヘルプデスクやマニュアルが適切でない 2) デバイスやシステムの信頼性が低い	Middle 医療機関スタッフのワークロード(コスト)やモチベーションの改善につながる、プロトコル逸脱を減少させる
CRFデザイン CRFで過剰な項目が収集されている	Middle 医療機関スタッフのワークロード(コスト)やモチベーションの改善につながる

Breastcancer.org
change patients' lives

(Local試験/Global試験共通)日本から報告された課題の事例

課題	インパクト
医療機関とのコミュニケーション プロトコルに関する医療機関からの緊急の質問に回答することができない	High 症例登録の改善、データ・インテグリティを改善、医療機関スタッフのモチベーションに影響、患者の追加の訪問を防ぐ
データ・クリーニング ファイザーはデータエントリーを規定日数で入力することを要求するが、クエリーは一定の日数では発行されず、治験終盤に集中することもある	Middle サイクル・タイムを減らし、データの質を改善させ、医療機関スタッフのモチベーションを改善する

Breakthroughs that
change patients' lives

課題の事例1：プロトコルのデザイン

課題：試験のプロセスが施設及び患者目線で作成されておらず、患者の滞在時間が長くなるなどの影響がある：
「採血とECG測定の規定」

<改善前>

ファイザーで実施している3割の試験がECGの測定が採血後に実施できない既定があり、患者さんの滞在時間を長くしていた。規定に従わない場合、多くはプロトコル逸脱としては取り扱っていなかった。一部の試験ではQT延長などの評価があり、厳密に評価する必要があった。



<改善後>

- ECGの測定を採血後に実施する規定の試験を早期に特定、Globalと一緒に検討。規定を必須とするものに関して、その理由を確認することとした。
- ファイザー試験でECG実施タイミングの規定がある試験数を最小にするよう開発部門全体に働きかけている。

Breakthroughs that
change patients' lives

課題の事例2 : CRF

課題：CRFで収集する情報量が多すぎるため現場のワークロードに影響がある

<これまでの試験>

「既往歴」、「前治療薬」、「併用薬」等についてデータ収集対象が不明確または収集期間や詳細度等の点で必要以上に多くのデータを収集していると感じる



<今後目指すべき状態>

- 試験の目的に応じて、収集対象、収集期間、必要な情報の詳細度等を特定する
- 試験の解釈に必須なデータを特定して、データ収集量を削減する

特定の活動だけでは総合的に改善しないため、継続的に対応を検討している

Breakthroughs that
change patients' lives

課題の事例3:CRAトレーニング

課題：CRAのプロトコル理解が不十分で、プロトコルに関して適切な回答ができないケースがある

<これまでの試験>

プロトコルのトレーニングの時期が開始時期より早すぎるタイミングで実施しており効果的ではなかった。

また、前相の内容や選択・除外基準の設定根拠などが（口頭で説明され）説明資料に含まれていなかったケースもある。



<改善後>

プロトコルの理解を進めるための工夫として、

- トレーニング時期を予め規定しをCROとファイザーで合意する。1回で終了させず、施設での開始直前にも実施するなどの工夫をする。
- CRAに対する説明資料の内容に、根拠を含めた記載を多くする

Breakthroughs that
change patients' lives

その他、日本のアドバイザリーボードであげられた課題の事例

プロトコル:

1. プロトコルのデザインが複雑すぎて理解しにくい
2. あいまいな記載がプロトコル逸脱につながり、不必要なコミュニケーションを依頼者や患者と行う必要が生じる

同意説明文書:

1. 同意説明文書のテンプレートに記載されている用語が患者に理解しにくいものが用いられている
2. 同意説明文書のテンプレートのページ数が多すぎる
3. （グローバル試験の場合）日本語訳が不適切で理解しにくいものが含まれている場合がある

CRF:

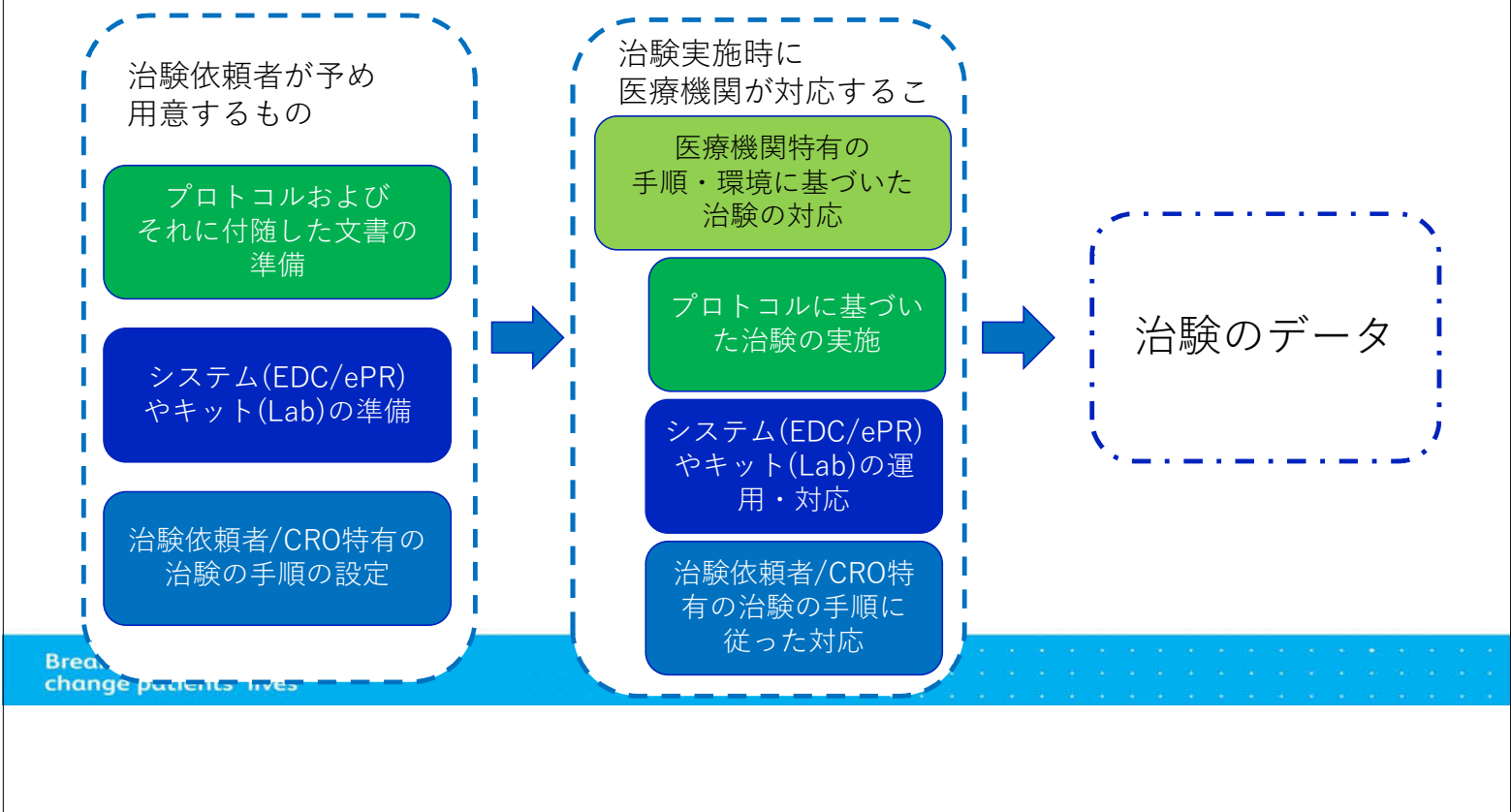
1. データ入力のタイムラインが（他社に比べて）厳しすぎる
2. AEページや併用薬に関して多くの項目のデータ入力を求められ、入力するのが負担である
3. EDCで入力ルールが複雑で細かすぎる（EDCのページだけでなく、入力の手引きなどの取り決めの問題もある）

15

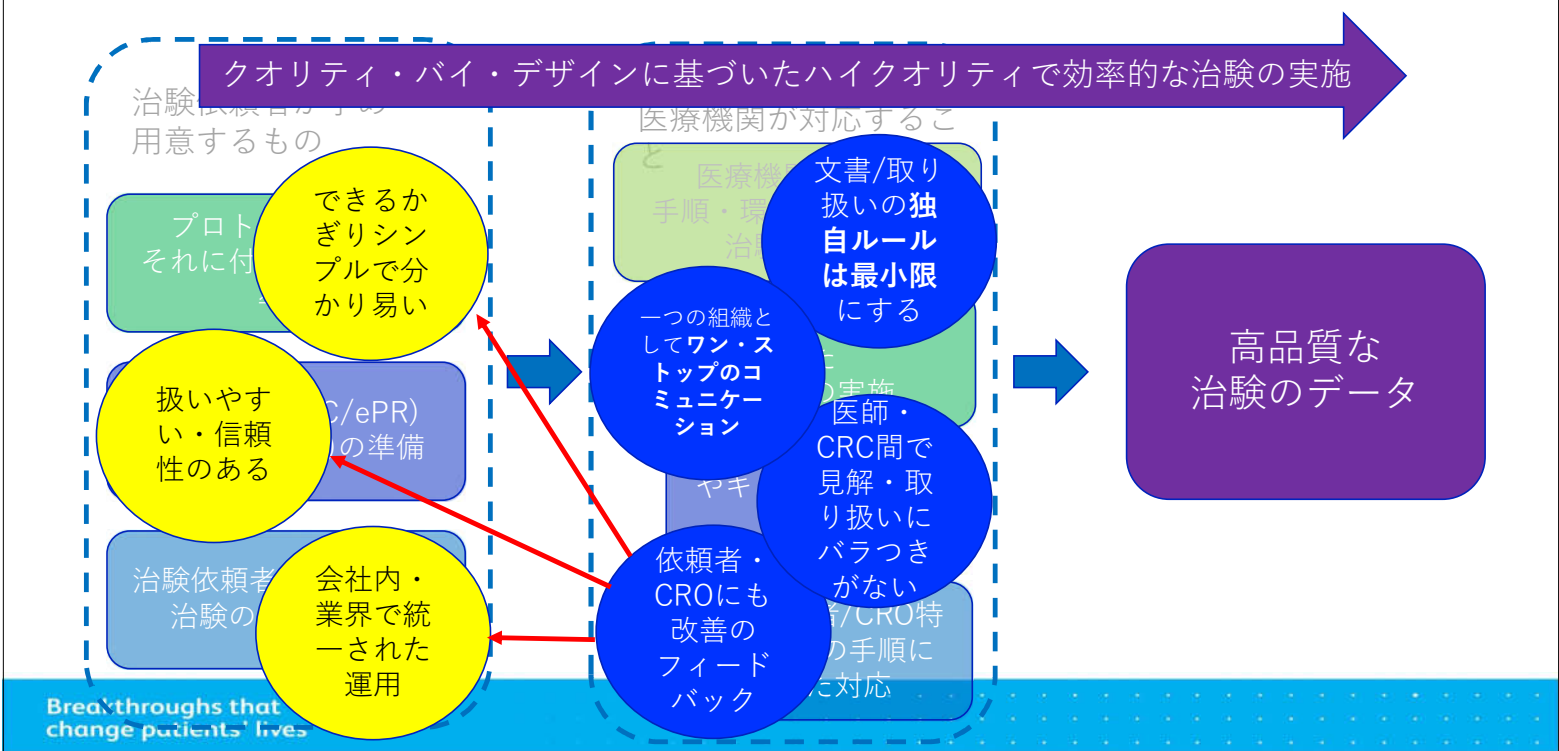
本日の内容

1. Quality Managementについて
2. 医療機関と協働した依頼者の治験プロセスの改善の紹介
3. 医療機関に求めるQMS

医療機関におけるQMSを進めるために(1)



医療機関におけるQMSを進めるために(2)



医療機関におけるQMSで取り組みをお願いしたいこと

事前のリスクの把握：いつもとの違いや押さえるべきプロセス、重要なデータ含めて治験開始前に関係者と共通認識を持つこと

何か問題があった場合、気になることはすぐ報告し、原因を特定して業務プロセスに立ち戻って手当していくこと

Issueに対するCAPAをその試験だけのものにとどめず、他の試験、次の試験に活かしていく



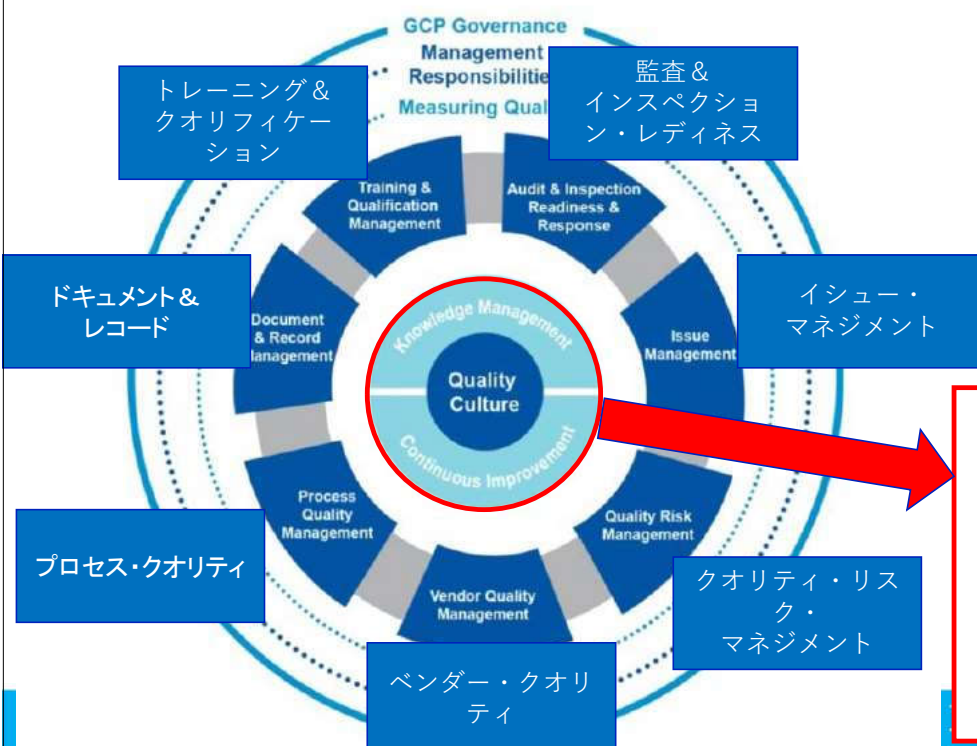
ナレッジ・
マネジメント

クオリティ・
カルチャー

継続的改善

Break
change patients' lives

Pfizer GCP Quality Management System



ファイザーにおける Quality Management System

「クオリティ・カル
チャー」、
そして
「ナレッジ・マネジメント」
(知識の蓄積と共有)と
「継続的改善」



ご清聴ありがとうございました！

**Breakthroughs
that change
patients' lives**