

# GCP Renovationにより医療機関側では何が変わるか

---

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



# ICH 新GCP-E6(R3)ーがパブコメ中

---

- **eGOVでの国内募集：9/9（土）まで**

- <https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495230090&Mode=0>

**（注意）日本のパブコメに供されているガイドライン案は、ICHのStep2ドキュメントの忠実な和訳であり、日本の規制にどのように反映されるかはLocal Matterであって、少し先の課題です**

- **各規制当局のパブコメのメ切が一番遅いのはHealth Canadaで10/20。ICH本部への直接送付も可。**

- **ICHの公表されているタイムラインでは「Step4が各国にインプリされる（Step5）のは2024年8月／9月」となっている！**

- 「本当？」と疑いたくなりますが、ICH Management Committeeは期限の延期を簡単には認めないでしょう。延びても2024年12月くらいか？

# 日本国内のパブコメ説明会

- 2023年7月28日にWeb開催（厚労省, PMDA, 製薬協の共催）
- 国立がんセンター中央病院・中村健一先生の講演は秀逸でした

## GCPの位置づけの転換

100%入ってないから、GCP準拠とは言えないですね



多くの(?)日本人



もちろんGCPの原則を守ってやってますよ(手順は実情にあわせたやり方で柔軟に運用)



海外の研究者

「チェックリスト」としてのGCP  
から



「考え方」としてのGCP  
へ

とても大事な  
メッセージ：

GCPはチェック  
リストではなく、  
柔軟に、よく  
考えるための指針



# 「考え方」としてのGCP

---

- GCP Renovation の直接的なきっかけは、GCPに従って臨床研究を行っている欧米の研究者からEMAとICH本部に送られた投書

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/informing-ich-e6-renovation>

- ✓ 『これをやっておけばOK』のようなチェックリストでは、  
**状況によっては不必要なこと**（文書、行為、活動etc.）を増やしてしまう
  - ✓ 何が必要かは、状況によって異なるはずで、GCPは  
**もっと柔軟な指針であるべき**
- 
- これを受けて、GCPが「考え方」としてのGCPに変わろうとしている
    - GCPをチェックリストのように理解して、運用することが染みついている人々はマインドセットを大きく変える必要がある
    - マインドセットを変えない人々が、新GCPの健全な実装の妨げになる
-





## E6(R3)ガイドライン案の参照先

---

PMDAのサイト：ICH-E6 GCP（医薬品の臨床試験の実施基準）



<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html>

---



# 英語版で550回出てくる“should”

- Shouldをどうとらえるかで、E6(R3)の印象は異なってくる

- 基本的に should  
= “it is recommended that…” (…が推奨される)

欧米を中心にICHでは常識！

Shouldを含む文章は、どんな場合にも要求されることではなく、「一般的には…が推奨される」ということであって、GCPに書かれていない別のアプローチを用いることについて、規制当局との議論の余地はあると心得よ

- Shouldの訳語は日本のパブコメに供されている和訳でも議論になったが（一切訳さないことも含めて）、「すべきである」を基本的に用いることとされ、**要求に近い部分は「しなければならない」などと意図的に訳されている**
  - 日本語版で『なければならない』で検索すると110か所



## パブコメのStep2文書はあくまでもドラフト

---

- （現在進行中のパブコメ）→E6(R3)のEWG\*による全コメントの精査→対応方針決定→最終化案→External/Internal Stakeholderのレビュー→Management Comm.による承認→Assembly（総会）による承認を経てStep4（最終版）となる

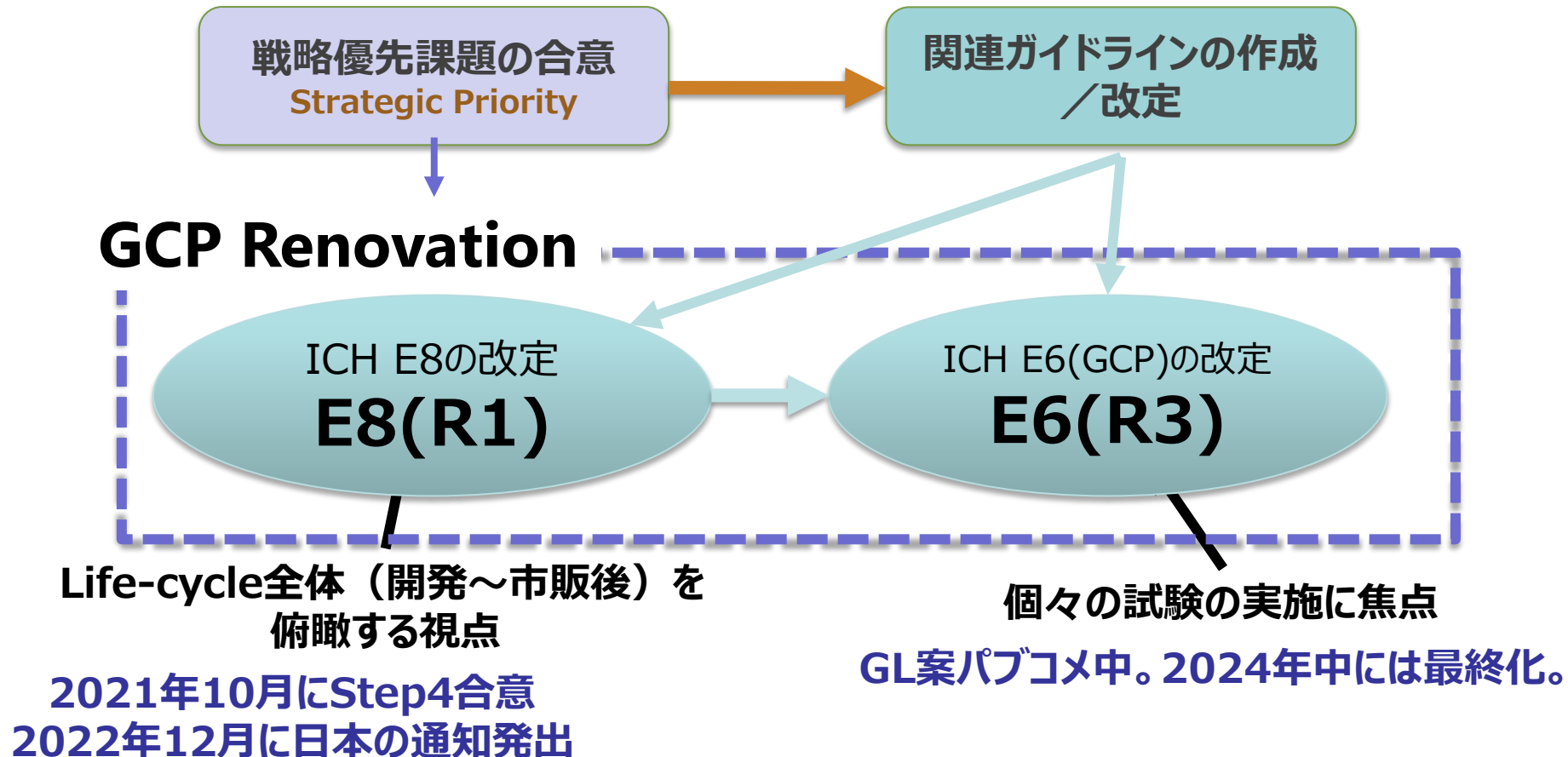
\*EWG; Expert Working Group（専門家作業グループ）

- Step2文書は、2022年夏のICH Internal Reviewで1000個のコメントに対応したためか、かえって不明確になった部分もある。例えば：
  - CTQ要因がプロトコールで共有される記載があいまいになっている



# GCPリノベーションの全体像

- 2015年のICHのリフォーム後に設定されたガイドライン作成のためのスキームに従った最初のテーマがGCP Renovation





# GCP Renovationの 大きな変更点

- 現行のGCPまでの四半世紀におよぶ学習が反映されようとしています
  - 多様なデータソース、研究デザイン、研究が行われるさまざまな状況への柔軟性
    - ✓ 今日的なテーマも含む（電子化、それを支えるシステム・体制、Patient Centricity etc.）
  - ガチガチのルール → 原理原則を共有し考えさせる指針

————— 本セッションのテーマにも関連する大きな変更点は… —————

## 試験／研究の質の管理技術の転換

事後的な確認を中核とする  
**Retrospective**な  
アプローチ



何が起きるかを先回りして考え、  
事前に質を作り込むことを前提とする  
**Prospective**な  
アプローチ

**Quality by Design**



一語一語に  
深い意味があるので  
ぼーっと読まないでね

**Quality by Design** は、「こうすればいいんです」のように  
簡潔に説明することは難しいです。

**Quality**（試験／研究の質）を、**by Design**で（試験／研究の  
計画、業務プロセスのデザインetc. で）**確保しよう**という極めて基本的な考え方であり、

この考え方に基づいた**周到的な事前準備があつてこそ**実現できるものです。

関係者による事前のさまざまな活動や努力があつて、それらを**全体像**として理解して、  
**やっと「Quality by Designとは何かがわかる」**  
とても深遠な概念です。

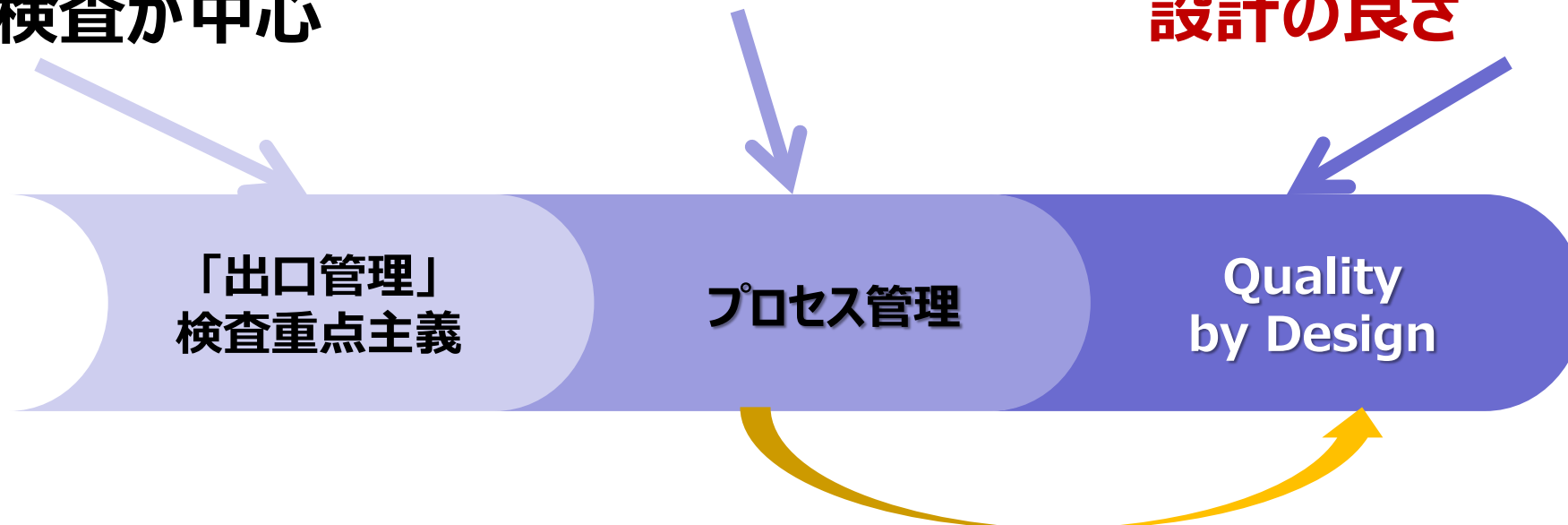
本日は、その**全体像**の見通しが良くなるよう説明をしたいと思います！

## 品質管理・品質マネジメントの歴史

できた不良品をはじく  
厳格な出荷検査,  
受け入れ検査が中心

事後的な検査を不要  
にするための活動

プロセス管理は当たり前！  
プロセス管理を前提とした  
設計の良さ



前提を  
忘れないで！

我々の分野でQuality by Designを実現するための前提は、  
試験／研究に関わる全ての組織、施設において、  
問題が起こりにくいプロセスができあがっていること

## 前のスライドの解説

- 主に生産分野で培われてきた質の管理技術の歴史を示したのがこの図です。
- 黎明期の質の管理技術は、お客様に不良品が届けられないように、できてしまった不良品をはじく、厳格な出荷検査や受け入れ検査が中心でした。事後的な検査が質の確保の中核をなしていたとも言えます。しかし、次第に「不良品ができないなら事後的な検査は無駄なコストである。よい品質は事後的な検査が作るのではなく、よいプロセスが作る」という考え方が生まれ、無検査に向かって舵を切る会社と、あいかわらず全数検査を続ける会社に二極化していきました。検査をなくすための活動として最も期待されたのがプロセス管理でした。1970年頃になると日本製品の品質、これを支える工程能力（質をプロセスに作り込む力）は著しく向上し、不良率はppmで語られるようになり、統計的な方法で議論するには不効率なほどになりました。このような流れの先にQuality by Designという発想が出てきました。プロセス管理は当たり前になって、主流の管理技術はプロセスより更に上流の「設計」に向かうようになったのです。



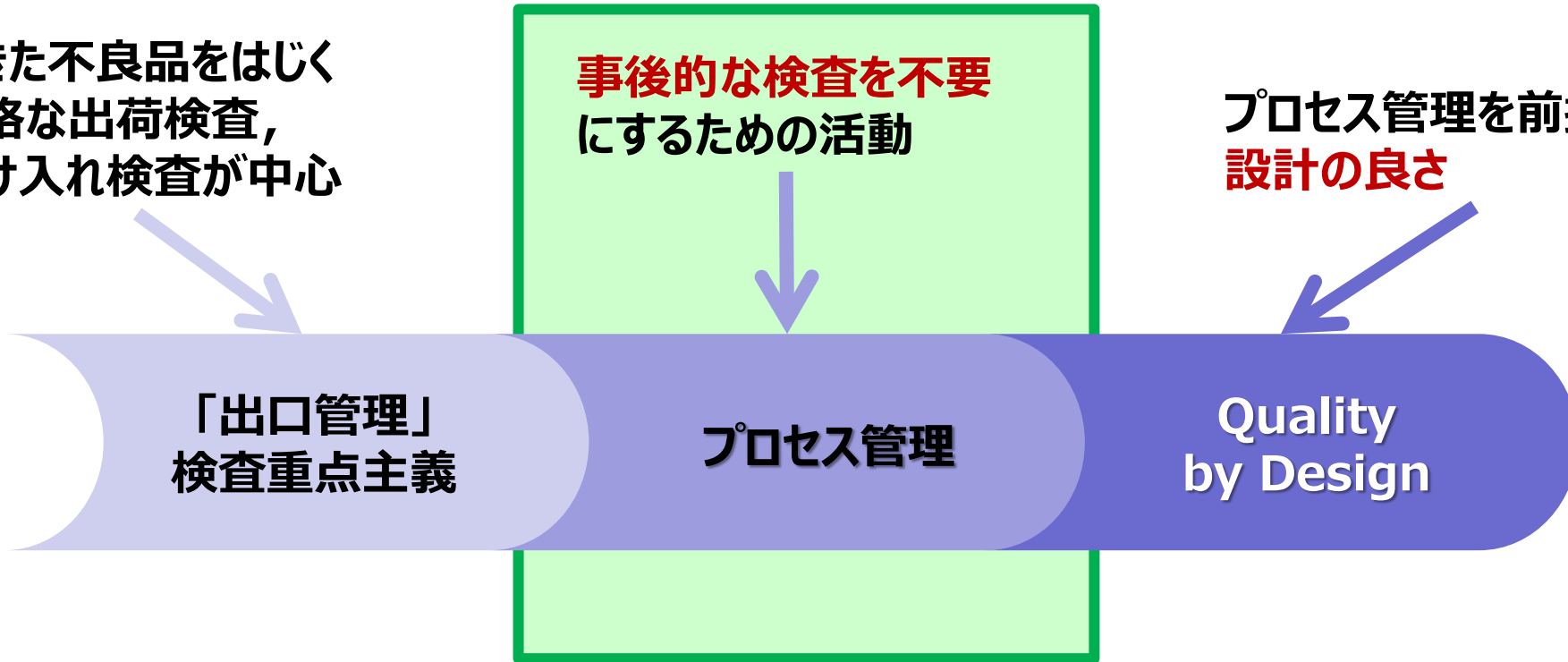


# (GCPには書けないだろう) 大きな欠落

できた不良品をはじく  
厳格な出荷検査,  
受け入れ検査が中心

事後的な検査を不要  
にするための活動

プロセス管理を前提とした  
設計の良さ

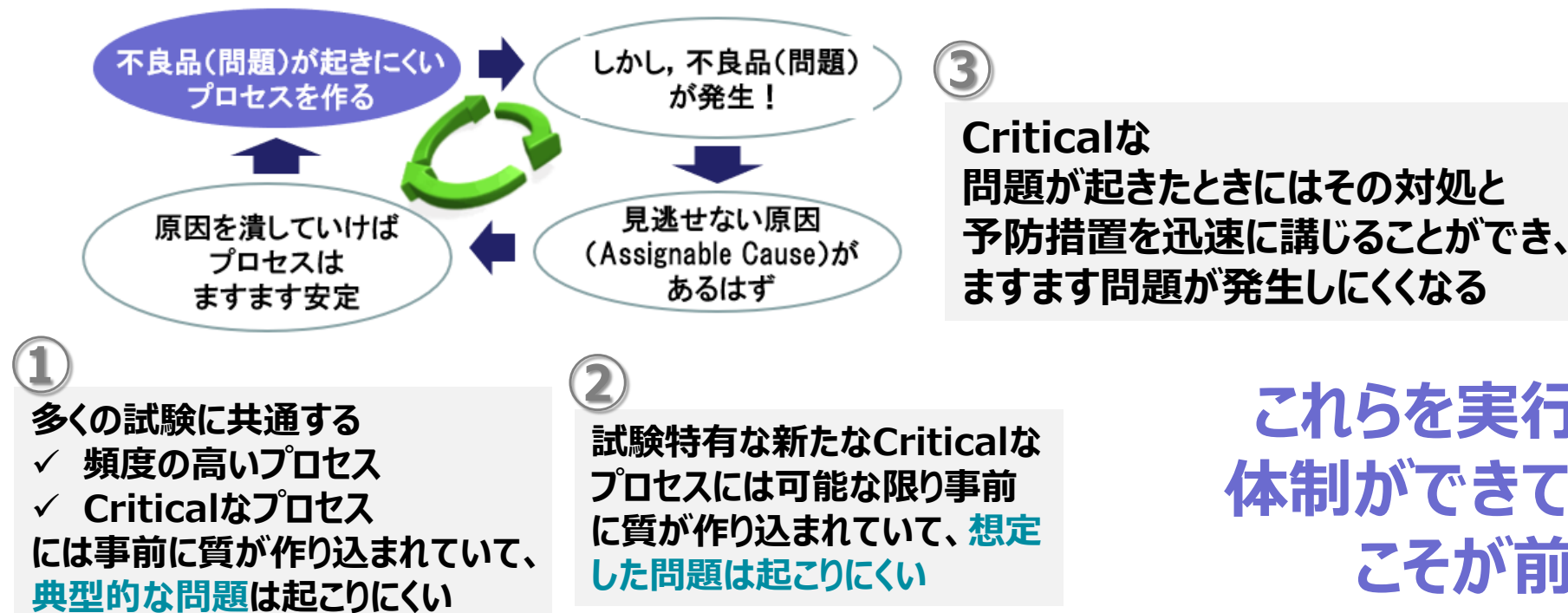


事後的な検査（モニタリング、監査）が無駄なコストと思えるほど、  
✓ 各施設のプロセスに質が作りこまれているか？  
✓ そのために自発的なKaizen活動が行われているか？

# プロセス管理が根付いていることが前提

プロセス管理は、事後的な検査を不要にすることを目指した活動ですが、どんな場合にも検査がゼロになるわけではありません。

下の図が示すように、想定できなかった問題、想定できなかったプロセスには予防措置を講じることができないので、問題は発生するかもしれない。プロセスを回しながら、問題が起きないかを監視していつ問題が起きたときにはその原因をつぶしていき、再発を防止していくことが必要です。



# 施設での日ごろからBuilt-in Quality（プロセスへの質の作り込み）

特定のプロトコルのリスクに対する  
Built-in Quality

追加

プロトコルによらない

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  
など

【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】

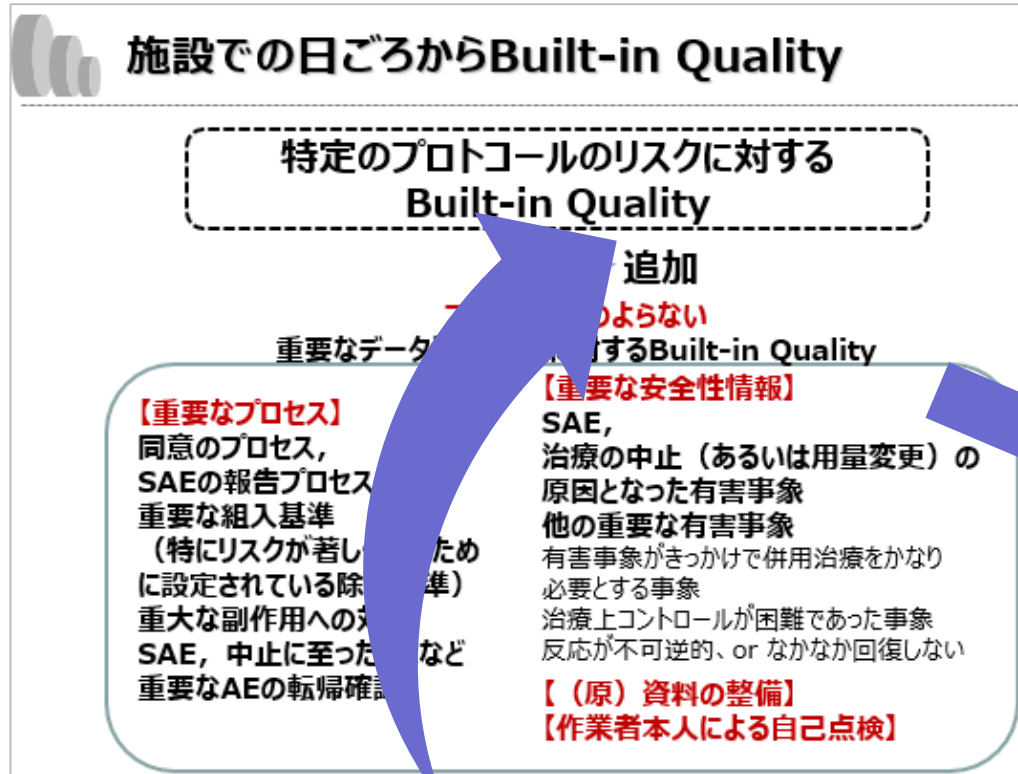
↓ の経験をした組織は  
迅速に対応できる

多くのプロトコルに共通する業務プロセス  
には、組織として“質を作り込む”

ということか？

✓そのプロセスの重要性、  
（それは何故か？）  
✓最低限何をやらなければならないか  
（それは何故か？）  
を関係者が共通の理解をした上で  
誰もが同じ行動をとれる状態

# Built-in Qualityは、地道にひとつずつやるしかない



**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

GCP リノベーションは、これらの活動を後押ししようとしています  
(いや、“方向付けしようとしている”)



GCPリノベーションにおけるQMS関連の象徴的な改定は  
**Critical to Quality Factor(s)(CTQ要因)**  
という概念の導入です。

現行のGCP (ICH E6(R2))

## 5.0 Quality Management

- 5.0.1 Critical Process and Data Identification
- 5.0.2 Risk Identification
- 5.0.3 Risk Evaluation
- 5.0.4 Risk Control
- 5.0.5 Risk Communication
- 5.0.6 Risk Review
- 5.0.7 Risk Reporting

E6(R2)では  
Critical process/dataの特定から始まっていました。  
その後、リスクの特定→評価→制御→...

何がCriticalなのかは（ある意味）恣意的でした。

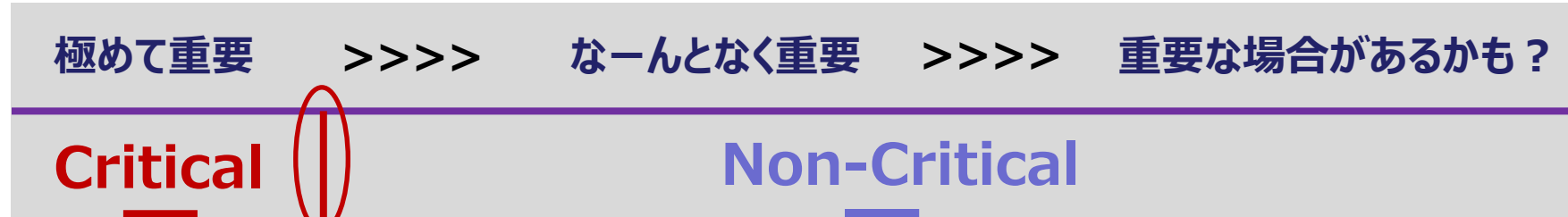
E6(R3)では、これらの前に、最初に  
**CTQ要因の特定と関係者との共有**  
が追加され、CTQ要因に直結するリスクに優先的に  
対処することが明示されます

**超重要！**



# Criticalityがクリティカル！

ある試験で収集されるさまざまなデータ、実施されるさまざまなプロセス



- ✓ 1～数件でも起きたら迅速にCAPAが必須
- ✓ 逸脱やエラーの頻度が高いとCriticalになるissue

- ✓ (傾向を知るために) ある程度集積するまで  
"待てる"issue

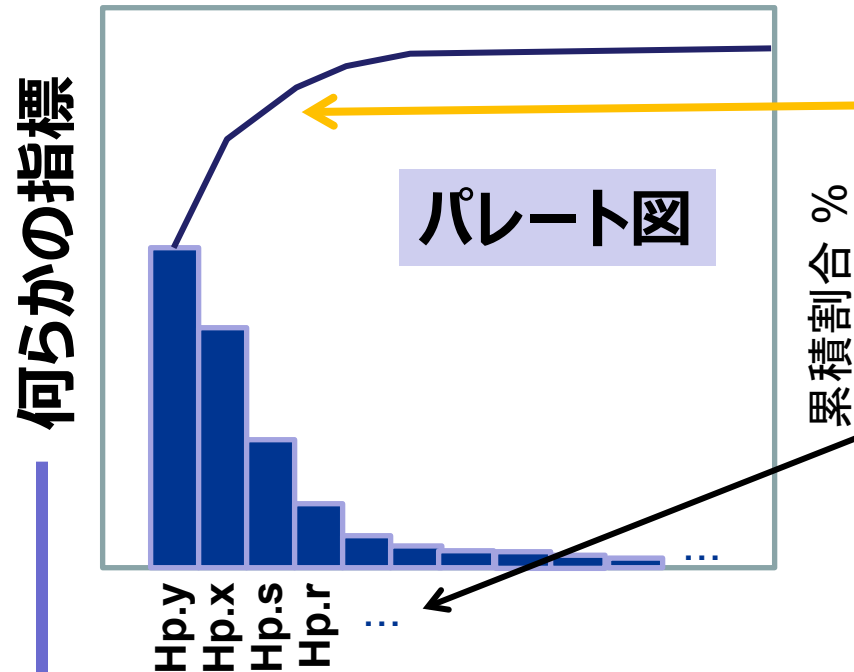
- 発生件数のカウント、発生率の計算、  
国間・施設間（・CRA間）の違いの評価、  
経時的に見たときの発生傾向etc.
- 頻度が高かったり、発生パターンが偏ると  
問題になるissue

この境界線をどこに引くか？  
が重要

品質許容限界（QTL）の設定、  
管理図アプローチ、パレートアプローチなどは  
Non-critical 向き



# パレート・アプローチ (Pareto approach)



「上位○施設に対処すれば  
その問題の○%が解決される」  
と読む

CAPAを行う単位ごと  
にまとめる

国、施設、（担当者）など

問題の多いところから対処することで  
品質制御の効率があがる



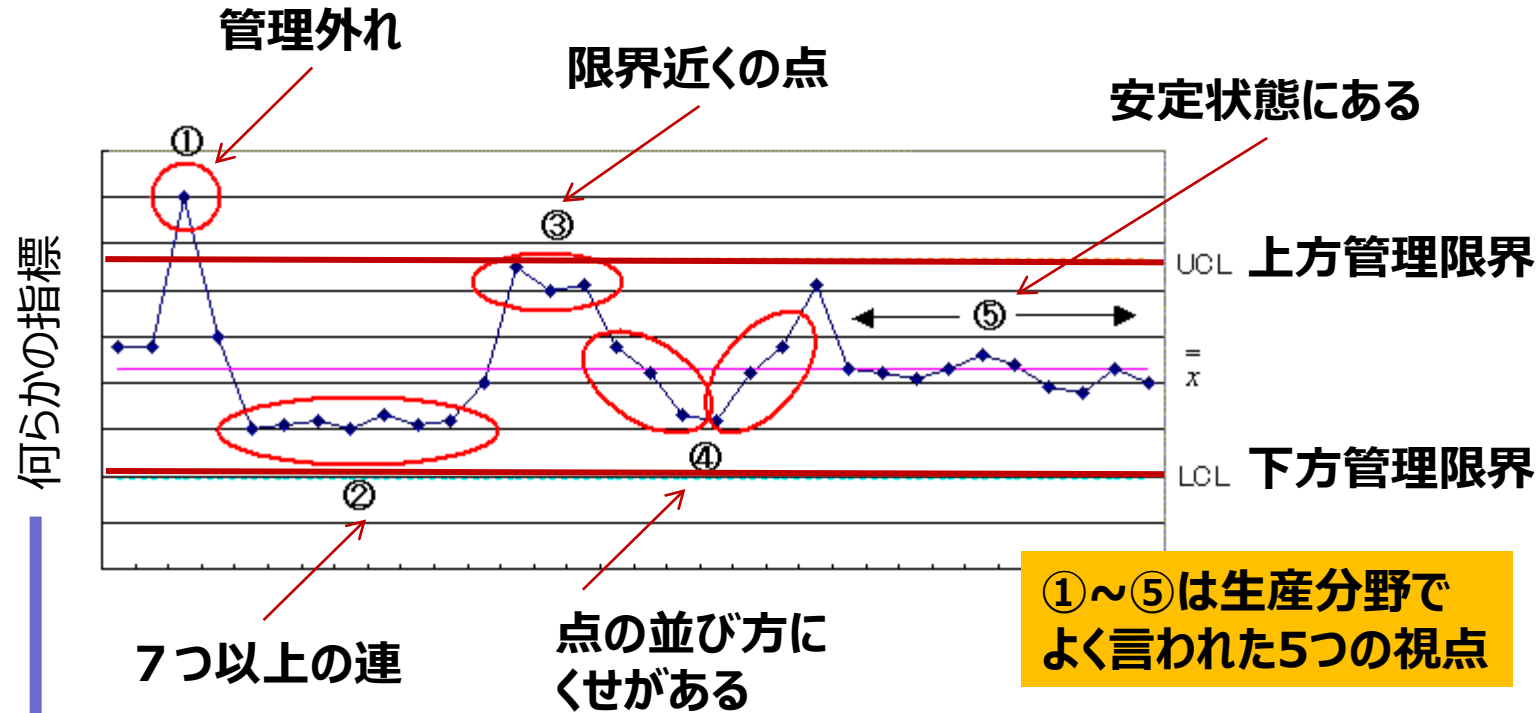
上位の高い山を低くしたら  
新しいパレート図ができあがり、  
必要なら更に続けていく...

- プロトコール逸脱の数／症例数
- SAE(AE)の報告数／症例数
- screening failure数／症例数
- 中止症例数／症例数
- 来院からEDC入力までの時間（中央値）
- 問い合わせ解決までの時間（中央値）  
など





# 管理図法 (Control Chart approach)



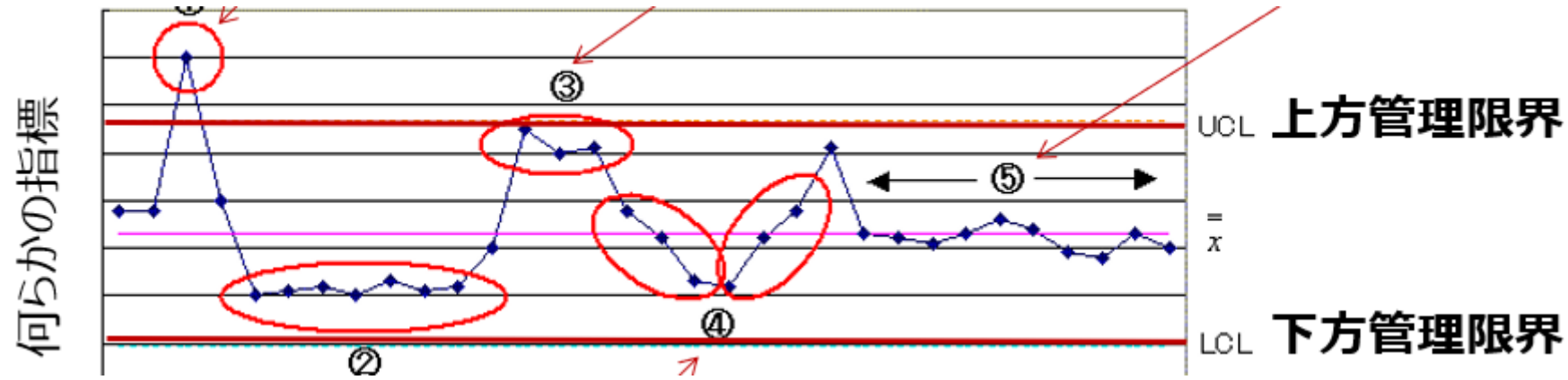
症例数がある  
程度ある施設  
向きな指標もあ  
るので注意

- プロトコル逸脱の数 / 症例数
  - SAE(AE)の報告数 / 症例数
  - screening failure数 / 症例数
  - 中止症例数 / 症例数
  - 来院からEDC入力までの時間 (中央値)
  - 問い合わせ解決までの時間 (中央値) など
- ← 上方管理限界のみ?

全施設の平均的な値  
からの乖離



# QTLは管理図法にRootsがある



- 0 (ゼロ)がベストで、上方管理限界のみをQTLとして設定することもできる
- 累積された縦軸の指標の数が「QTLを超えた／超えない」ばかりに着目するのは“くだらない監視（大野耐一氏）”
- 経時的に見ていき、累積カーブの立ち上がり方に“くせ”がないかにも留意する→改善の対象が明確なら早めに手を打つことも



# 大野耐一のことば

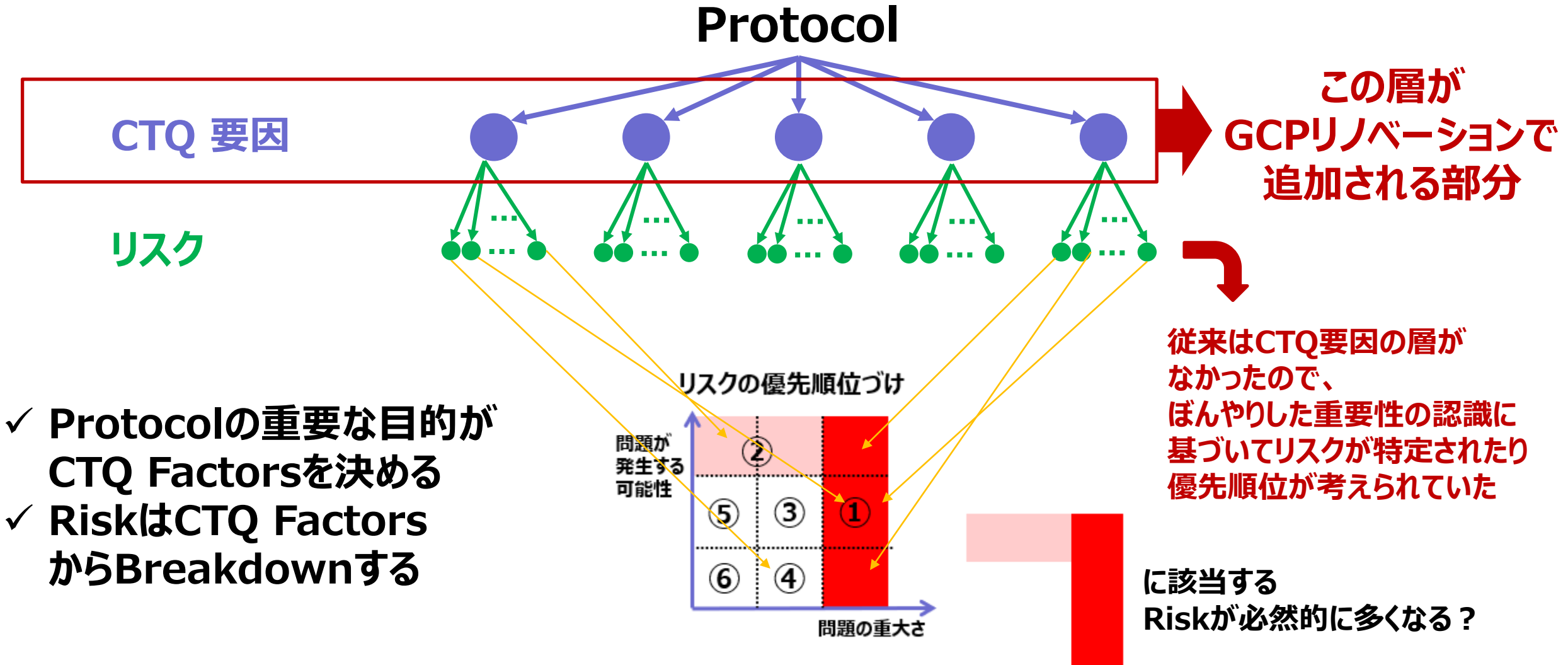
---

『数値目標を与えてアウトだセーフだというのは管理とは言わん。  
それは監視だ！くだらん監視をしなくても、  
みんなが目標に向かって自発的に走って行くような環境を作る  
のが管理の本質で、管理者の仕事だ！』

ちなみに大野耐一氏はトヨタ生産哲学の基礎を築いた偉人の一人です。  
毎年トヨタで管理職に昇進した人たちに、こう話していたそうです。  
組織の管理という意味でも、質の管理という意味でもドキッとしませんか？



# CTQ 要因 とリスク の関係





# Critical to Quality Factors (CTQ 要因)

---

- SixSigmaでは通常（factorをつけずに）**Critical-to-Quality[CTQ]**といい、日本では、**重要品質課題**と言われることもあったがさまざまな業界で、経営領域で用いられることが増えて、**重要経営課題**のようにレベル感が上がった使い方がされている
- E8(R1)、E6(R3)の「Critical to Quality factors」は、独特な言い回しで、Clinical Study のOperationの現場に落とし込む意図がある

# 「CTQ Factorはいっぱいありそうだぞ」？？？

いえいえ、そうではありません。

- どんな試験でも「あたりまえ」、「実施の大前提」であるものは、その試験のCTQ Factorではありません

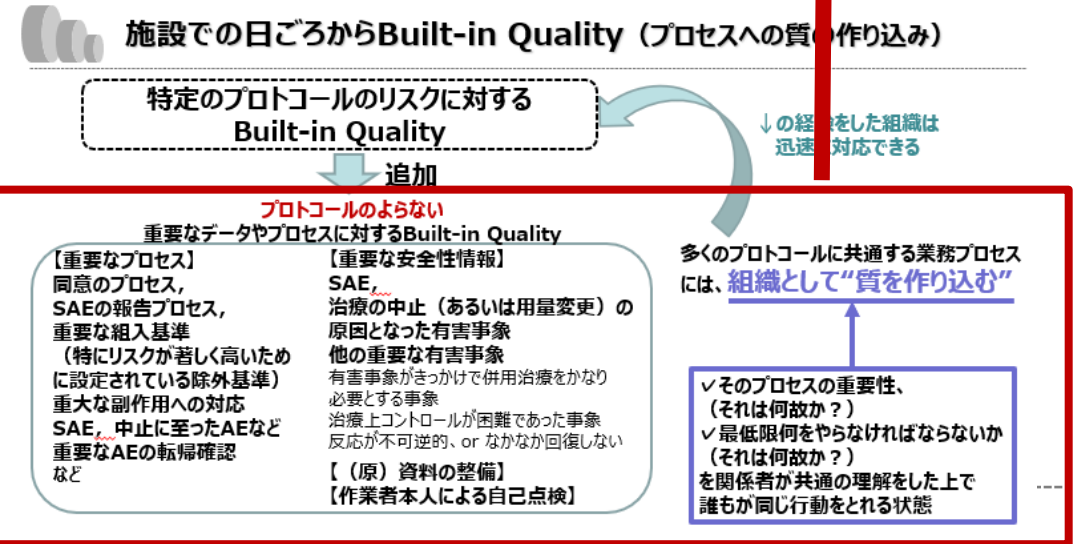
- 同意プロセスがちゃんとしている
- SAEの報告がちゃんも行われている
- 盲検性が確保されている
- 必要なTrainingが実施されている
- ...

そのProtocolが  
通常の試験とは異なる  
手順を要求する場合を  
除き、そのプロトコルの  
CTQ Factorにはならない

この部分

CTQ Factorの膨大なリストは  
想定されていません！  
The less is better です

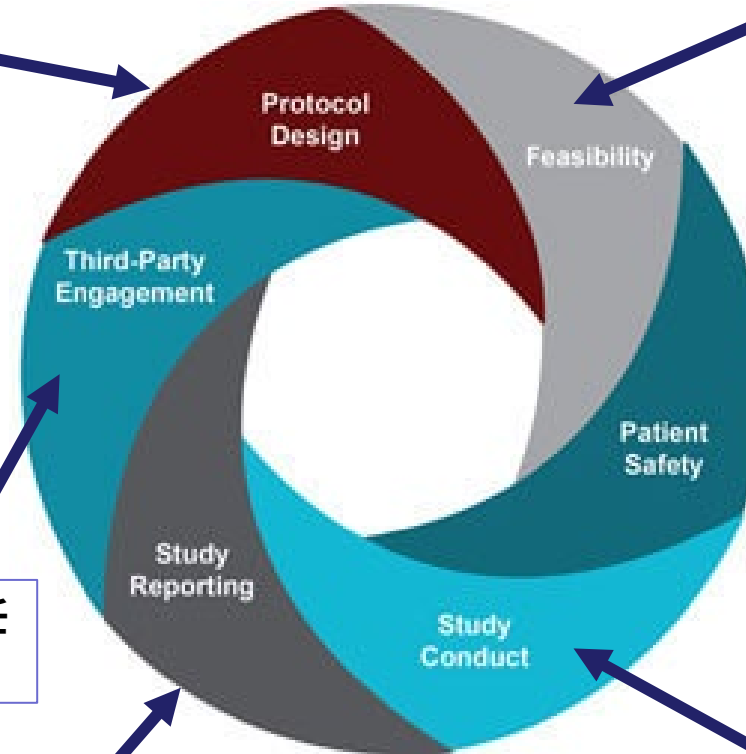
少ないほど良い



# CTQ Factorを探すための視点(CTQ factorの候補)

- 適格性基準
- ランダム化 **たとえば！**
- **盲検化（マスク化）**
- 対照群のタイプ
- データの量
- エンドポイント
- 試験／研究のエンドポイントやインテグリティを支える手順
- 治験薬（研究対象の医薬品など）（Investigational Product）の取り扱いや投与

- 試験／研究の実施可能性と参加施設の実施能力
- 症例集積



- 参加者の同意
- 参加者の中止基準やRetention（参加し続けていただくこと）
- 安全性のシグナル検出や報告
- データモニタリング委員会／試験中止基準（これらが設定された場合）

- スポンサーの業務遂行責任の移譲・委任
- 協力体制(事前のインプットも含む)

- 試験／研究の結果を共有する相手と共有の手順

- トレーニング
- データを記録したり報告したりする業務
- データモニタリングやデータマネジメント
- 統計解析

CTTI: EXPLORING THE CRITICAL TO QUALITY (CTQ) FACTORS

<https://ctti-clinicaltrials.org/our-work/quality/qbd-quality-by-design-toolkit/teach-others-about-qbd/exploring-the-critical-to-quality-ctq-factors/>



# たとえば「盲検化（マスク化）」

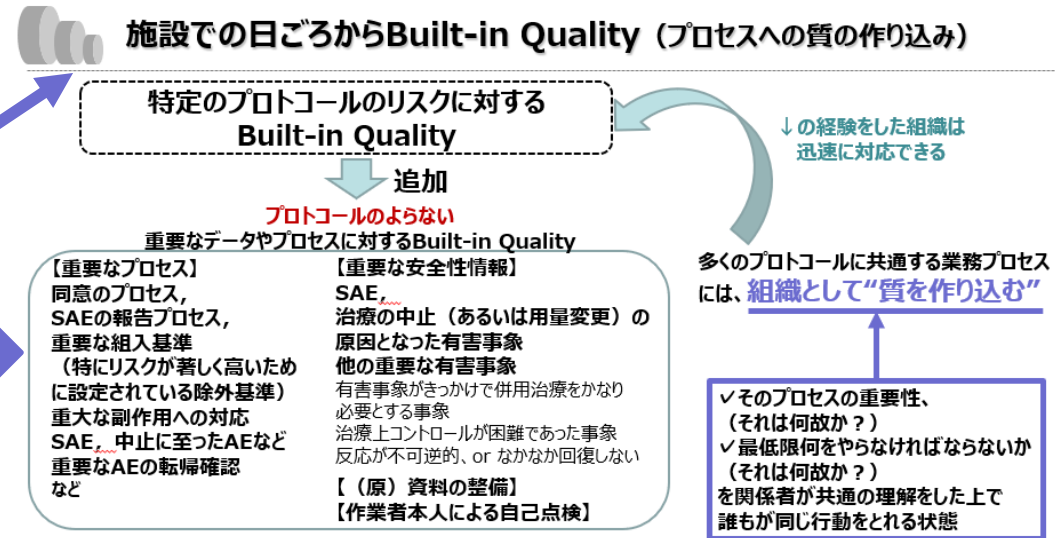
- 誰もが『そりゃそうでしょう！盲検化が保たれることは大変重要。』と言うでしょう。
- それは、あるProtocol特有に重要なのではなく、どんな盲検化試験でもいつも重要です。この意味において、「盲検化（マスク化）」は、そのProtocolのCTQ factorではないのです。
- しかし、あるProtocolでは、以下のような状況があるかもしれない。
  - 被験薬は用時調整が必要で、懸濁の雰囲気が対照薬のそれと微妙に異なる
  - 白箱は識別不能。ところが箱を開けて、中に入ってるデバイス＋被験薬or対照薬は扱いに慣れた人だと微妙な違いに気づいてしまう
- もし、そういう懸念があるProtocolならば、「盲検化（マスク化）」は、そのProtocolのCTQ factorになります
  - 特別なリスク最小化策を講じる必要が生じる。例えば、白箱を開けた状態で扱う人を“盲検解除された人”として考えて、情報管理を徹底するなど…




# まとめ

ここがCTQ要因に  
関係するところだな。  
それがプロトコルに  
記載される！

いろんな試験／研究に  
共通する重要な仕事はこの部分で、  
事前に組織的に（部門間の垣根  
を越えて）業務プロセスに質を作り込むのが  
“当たり前”の時代になるんだな







## 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年ご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」



## 2024年か2025年には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？」

「それぞれの治験で要求されることが  
違いますし…逸脱やエラーがなるべく  
起きないように、みんながんばって仕  
事をこなしております」

「では、またの機会にお願いします。」



## 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。←来年からはこう言わない
- プロセスに質を作り込む（Built-in Quality）ためのKaizen活動が続けた施設は、2025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、プロトコー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。



# 結語

---

- **四半世紀ぶりのICH GCPの大改定**
  - **さまざまな状況の試験に柔軟に対応できるGCPに**
    - ✓ チェックリストではなく「考え方」の指針を与えている
  - **電子化にも対応**
    - ✓ 「文書（Documents）」→「記録（Records）」
  - **患者中心の考え方も散りばめられている**
    - ✓ 「被験者（subject）」→「参加者（participant）」
  - **質の管理技術の転換**
    - ✓ 後ろ向きの質確認から、前向きな質の作りこみへ
- **新GCPへの対応は、チェックリスト的な対応でないことをお忘れなく！**
- **特に質の管理技術の転換は新しい取り組みであり、世界中が直面する課題**  
**→Quality Championになるチャンスと考えて前向きに取り組んでください！**