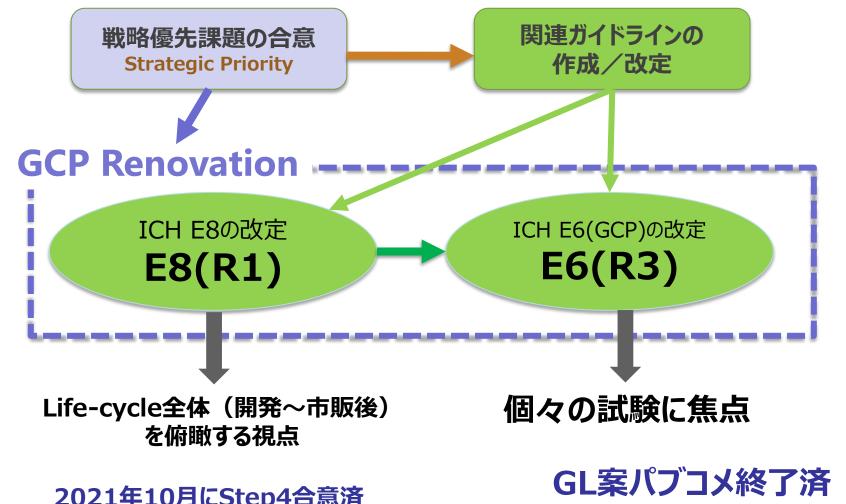
### GCPリノベーションが目指すもの

### 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 ICH E8(R1)EWG, 2022年ICH Awardee 小宮山 靖

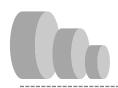
令和6年度 第1回集合研修(2024年7月20日)

# Co

### ICH の GCP Renovation 【GCP刷新】



2021年10月にStep4合意済 2022年12月に日本の通知発出済 GL案パプコメ終了済 2024年10月にStep4合意か?



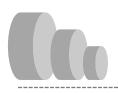
### ICHでのE6(R3)活動計画 ←計画どおりに進んでいるとのこと

今年9月に専門家作業グループ (EWG)で合意【Step3】、 今年10月にICH合意【Step4】 という計画



来年早々にはAnnex2も ICH合意【Step4】でE6(R3) が完結するという計画

Q1 2024	Interim Meeting to Incorporate Public Comments for Final Version (Principles and Annex 1)
Feb. 2024	Plenary Working Party (PWP) Consultation Period prior to Step 1 Sign-off of Technical Document (Annex 2)
Mar. 2024	Complete Annex 2 caucus review comments with final consensus version for Annex 2
Mar. 2024	Step 1 Sign-off of Technical Document (Annex 2)
Apr. 2024	Step 2a/2b Sign-off and Endorsement of Technical Document (Annex 2)
Apr. 2024	Step 3 Begin Public Consultation (Annex 2) ←遅れてますね
Jul. 2024 – Aug. 2024	PWP Consultation Period prior to Step 3 Sign-off of Technical Document (Principles and Annex 1)
Sep. 2024	Step 3 Sign-off of Technical Document (Principles and Annex 1)
Oct. 2024	Step 4 Adoption of Technical Document (Principles and Annex 1)
Sep. 2024	PWP Consultation Period prior to Step 3 Sign-off of Technical Document (Annex 2)
Oct. 2024	Step 3 End of Public Consultation (Annex 2)
Dec. 2024	Step 3 Sign-off of Technical Document (Annex 2)
Q1 2025	Step 4 Adoption of Technical Document (Annex 2)



### Draft E6(R3) の構成

- I. Introduction
- **II. Principles of ICH GCP**
- III. Annex 1 (付属文書1)
  - 1. IRB/IEC
  - 2. Investigator
  - 3. Sponsor
  - 4. Data Governance
- Glossary(用語集)

**Appendix A.** IB(Investigator's Brochure)

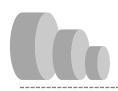
**Appendix B.** Clinical Trial Protocol and Protocol Amendments

**Appendix C.** Essential Records for the conduct of a Clinical Trial

- ✓ "Draft Principle"としてICH Websiteに公開されていたもの
- ✓ E6(R2)でAddendumとして追加されていた箇所が,E6(R3)では本文に統合されて、説明もE8(R1)とのつながりを意識したものになっている
- ✓ 1.~3.は、「誰に対する指針か」が明確になるように、IRB/IEC、 Investigator、Sponsorという章立てになっている
- ✓ 4.Data Governance は新設された章で、Investigator と Sponsorの両方に対する指針

✓ IB、プロトコール、必須記録については、Appendixとしてまとめられ、一般的な留意点やContents(内容)が述べられている

Annex 2 (DCT、Pragmatic、RWDなどにおいてAnnex1に 追加して必要な留意点がまとめられる) はドラフト作成中 <2024年7月現在>



### E6(R3)の主な変更点

- 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」の指針を与える

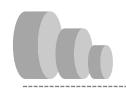
### 超重要!

- 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
  - Quality by Design
  - **▶ Critical to Quality Factorsに優先的に取り組む**
- 電子化も念頭に置きながら、データの管理体制全般への指針
  - ▶ 第4節Data Governanceが独立した節に
  - ▶「文書(Documents)」→「記録(Records)」
- 患者中心の考え方も散りばめられている
  - ▶ 計画段階のInput、同意説明の在り方、アセントetc.
  - ▶「被験者(subject)」→「参加者(participant)」
- 安全性情報の扱い
  - > 因果関係は「合理的な可能性」に一本化



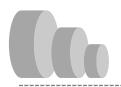
本日のお話の中心

ICH GCPの四半世紀ぶりの Major Update!



### GCP Renovationのきっかけ

- E6(R2)のパブコメとして2016年1月に、22か国118人の研究者からEMAとICH本部に送られたレター
- レターの主旨
  - ➤ GCPは試験/研究の質にとって最も重要な問題に焦点をあてるという観点が 欠けている Critical to Quality Factorに注目すること、 さらには質の管理技術を転換させることとして反映
  - ➤ GCPはさまざまなタイプの研究に対する柔軟性に欠けている
    - 検証的な臨床試験に求められる要件をあらゆる研究に適用するのは無理がある。 チェックリスト的なGCPから、原則を説明し考えさせるGCPに転換させる
  - - 外部関係者の参加、E6(R3)の作成過程を見える化



## 「チェックリスト的なGCP」から「考えさせるGCP」へ

### GCPの位置づけの転換



E6R3説明会(2023年7月28日、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スライドより

https://www.pmda.go.jp/files/000263567.pdf

# Co

# 「考えさせるGCP」 たとえば・・・・

## E6(R2)

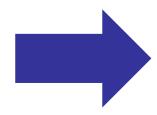
### ● 必須文書 (Essential Documents)

・計画段階:20

・実施段階:25

終了後: 8

· 計 53



## E6(R3)案

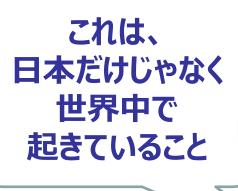
### ● 必須記録

(Essential Records)

- あらゆる臨床試験に必須:13
- ・ 状況によって必須となりうる:38
  - ▶必須かどうかの判断基準も提供

# M

## 雪だるま式に増えていきがちなルールやプロセス



「質を確保するためには これもやっといたほうがいい」 と保守的に考えて…

超重要!

GCPを作った人々が 考えていた最低限の要件



### 超ハイレベルなガイドラインである

## E8(R1)でも『質の作りこみ』を真っ先に論じている

#### ICH E8(R1)

#### 臨床試験の一般指針

目次
1. 本指針の目的
2. 一般的原則
2.1 試験の参加者の保護
2.2 臨床試験のデザイン、計画、実施、解析及び報告への科学的なアプローチ4
2.3 医薬品開発への患者からの情報の反映
3. 臨床試験における質の設計4
3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン4
3.2 CTQ 要因
3.3 CTQ 要因を特定するアプローチ6
3.3.1 開かれた対話を支える文化の形成6
3.3.2 試験に不可欠な活動への集中6
3.3.3 利害関係者の試験デザインへの関わり6
3.3.4 CTQ 要因のレビュー6
3.3.5 運用上の CTQ 要因
4. 医薬品開発の計画
4.1 治験薬の品質7
4.2 非臨床試験
4.3 臨床試験
4.3.1 臨床薬理
432 安全性お上び右効性に関する探索的及び給証的試験

➤ CTQ要因に優先的に 取り組むこと

5.5 偏りを収... 5.6 統計解析 5.7 試験データ 5.実施、安全性モニタリングと報告 6.1 試験の実施 6.1 試験の実施

▶ CTQ要因に対するリスクが最優先▶ RBAはリスク管理に用いる

3. 臨床試験における質の設計

3.1 臨床試験におけるクオリティ・バイ・デザイン

3.2 CTQ要因

3.3 CTQ要因を特定するアプローチ

3.1.1 開かれた対話を支える文化の形成

3.1.2 試験に不可欠な活動への集中

3.1.3 利害関係者の試験デザインへの関わり

3.1.4 運用上のCTQ要因

【3章の冒頭】

Quality by Designのアプローチには

- ✓ 質に関する重要な要因 (critical to quality factors;
- °以下「CTQ要因」)に注意や関心を集中させること
- ✓ Risk-based approach によりそれら要因に対するリスク管理
- を行うこと

が含まれる

area - Indian

# CTQ 要因 とリスク の関係

## 現在までのGCP E6(R2) 下でも、

<u>重要なプロセス及びデータの特定→リスクの特定</u>→リスクの評価→コントロール→… を行い、Risk-based Approachを取り入れてきましたよね



しかし、重要なプロセス及びデータの特定→リスクの特定では 多くのProtocolに共通するリスク、Protocol特有のリスクが混在していたし、 重要度については"雪だるま式"になりがちでした

# CTQ 要因 とリスク の関係

● そこで、GCP Renovation では
Critical to Quality factors(CTQ要因)が導入され、
CTQ要因に関連するリスクに優先的に取り組むという指針が示されています

#### 3.2 CTQ 要因

試験の質の保証に関連する基本的な要因は、試験ごとに特定されるべきである。試験の質にとって極めて重要な要因は強調されるべきである。これら CTQ 要因は、参加者の保護、試験結果の信頼性と解釈の可能性及び試験結果に基づく意思決定の根本となる試験の属性である。これらの質に関する要因は、そのインテグリティが試験デザイン又は実施上の誤りにより損なわれた場合に、意思決定の信頼性あるいは意思決定の倫理性もまた損なわれることから、極めて重要と考えられる。CTQ 要因は、要因間の依存的な関係を特定できるよう、俯瞰的に検討すべきである。本文書の7章は、試験の CTQ 要因の特定に役立つ考慮すべき事項を示す。

### CTQ要因は、

- Protocolごとに設定されます。試験実施の関係者にも共有されます。
- リスクとは別もので、リスクの上位概念ということもできます。
- 試験の質の維持のために極めて重要なProtocol特有の試験の属性です。



# CTQ要因が試験実施の関係者にも共有される?

### E6(R3)案での記載:「付録 B. 臨床試験実施計画書及びその改訂」

2664 B.12 Quality Control and Quality Assurance

2665 B.12.1 Description of identified quality factors and associated risks in the trial unless 2666 documented elsewhere.

3067 B.12 品質管理及び品質保証

3068

3069 B.12.1 <u>他に記載のない限り</u>、試験における特定された質に関する要因及び関連リスクの説 3070 明

この部分がプロトコール特有なCTQ要因とこれに関連するリスク。 これらをプロトコールの「品質管理及び品質保証」の最初に書くこと

を促している。ただし、「プロトコールに常に書くべきだ」と言っているのではない。 "他に記載"とあるように、プロトコールに付随する文書に記載することも許容している。

重要なことはCTQ要因を実施関係者に共有すること!

# CTQ Factorを探すための視点 。。 (試験の属性であり、CTQ factorの候補)

Third-Party

Engagement

E8(R1)の7章にも 例示があります

- 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
  - ・ 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

Study Reporting

- 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)

- ・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/

Study Conduct

Protocol

Design

Feasibility

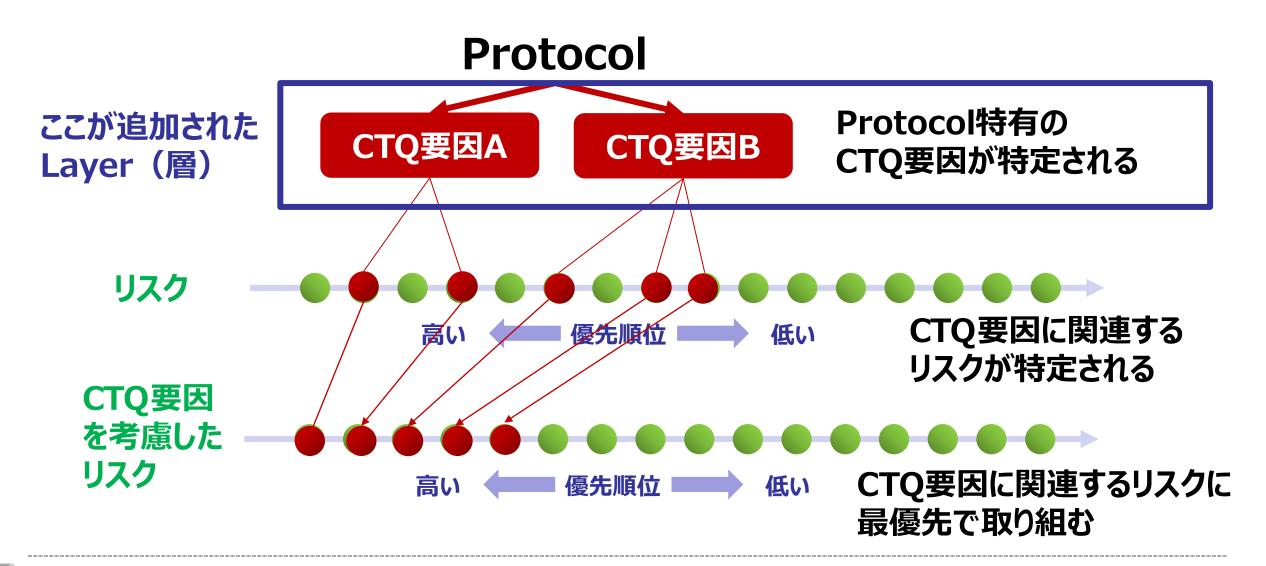
Patient

Safety

# 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。
  - ➤ 白箱は識別不能。ところが箱を開けて、中に入ってる被験薬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…

# CTQ 要因 とリスク の関係



# **CTQ要因**

### 『これらCTQ要因は、

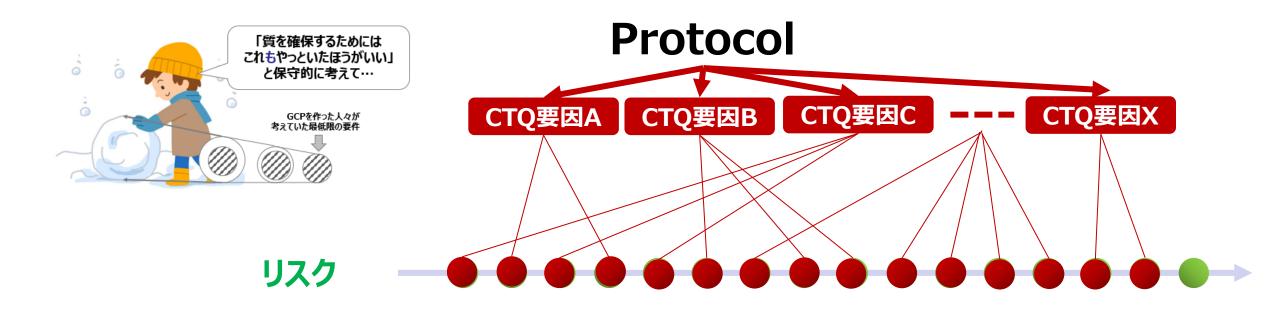
- ✓ 参加者の保護、
- ✓ 試験結果の信頼性と解釈の可能性及び 試験結果に基づく意思決定の根本となる 試験の属性である。

これらの質に関する要因は、そのインテグリティが 試験デザイン又は実施上の誤りにより損なわれた 場合に、意思決定の信頼性あるいは意思決定 の倫理性もまた損なわれることから、極めて重要 と考えられる。』

E8(R1)【3.2 CTQ要因】より

- CTQ要因は、 Protocolの弱み、脆弱さが どの属性あるいはプロセスにあるのかを 試験実施関係者に周知させるもの とも言えます
- CTQ要因の長いリストは期待されていません。CTQ要因が少ないほど、試験実施関係者の注意やリソースを集中させやすくなるからです。

# CTQ 要因 がたくさんあったとしましょう…



CTQ要因に関連するリスクもたくさんになって、ほとんどまっかっか。 こうなるとCTQ要因を考慮した優先順位付けも"わけわかんないこと"に。 単にたくさんのリスクをCTQ要因で分類するだけになってしまう。





# では、 どうすればCTQ要因が長いリストに ならずに済むのでしょうか?

多くのProtocolに共通する 重要なプロセス

これらを 分けて考えて、 そのProtocolに特有の 重要なプロセス



こちらのプロセスには事前に 質を作りこんでおく (Built-in Quality)

質が損なわれないことが "当たり前!" の状態にしておく



## 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

「出口管理」 検査重点主義

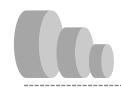
プロセス管理

Quality by Design

事後的なチェックが 質を支えるアプローチ

> 問題が起こりにくいプロセスを 事前に作っておくための活動が 極めて重要

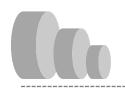
- ✓スポンサーの活動
- ✓ 参加施設の活動



### 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で明示されない大きな欠落

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

「出口管理」 検査重点主義

プロセス管理

Quality by Design

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? Quality by Designをプロトコールが確定した後の、スポンサーの管理技術と考えるのは 大きな間違い。

# プロセス管理とは?

✓ まずは問題が発生しにくいプロセスを作ります。 リスク評価して予防措置を講じるのがこの部分。 ✓ 予防措置を講じても、予想していなかった問題の 予防はできませんから、予防措置を頑張っても問題 が発生するかもしれません。

不良品(問題)が起きにくい プロセスを作る



その原因を潰していけば プロセスは ますます安定



しかし,不良品(問題) が発生!



見逃せない原因 (Assignable Cause) があるはず このようなシナリオに 沿って活動していくのが プロセス管理

こうして組織が品質を作り 込む能力(工程能力; Process Capability)は向上して行く

✓ その原因自体を無くす、あるいは原因を知った 上で問題が起きにくいプロセスを再考する。 ✓ 問題が発生してしまったら、そこには見逃せない 原因があるはずで、その原因を見つける。

# プロセス管理が根付いていることがQuality by Designの前提

1

多くの試験に共通する Criticalなプロセスや、頻度の高いプロセスには 事前に質が作り込まれていて、<u>典型的な問題</u>は起こり にくい

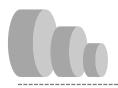


試験特有なCTQ要因に関連したプロセスには可能な限り事前に質が作り込まれていて、想定した問題は起こりにくい

3

Criticalな問題が起きたときにはその対処と予防措置を迅速に講じることができ、ますます問題が発生しにくくなる

これらを実行できる体制ができていることこそが前提



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

### 特定のプロトコールのリスクに対する Built-in Quality



### 追加

### プロトコールによらない

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

多くのプロトコー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"

どういうことか?

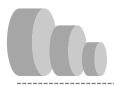
✓そのプロセスの重要性、

(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



# CTQ要因と各施設のBuilt-in Qualityの関係

多くのProtocolに共通する 重要なプロセス

これらを 分けて考える そのProtocolに特有の 重要なプロセス



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

特定のプロトコールのリスクに対する Built-in Quality

↓の経験をした組織は
迅速に対応できる

#### プロトコールによらない

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】 多くのプロトコー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"

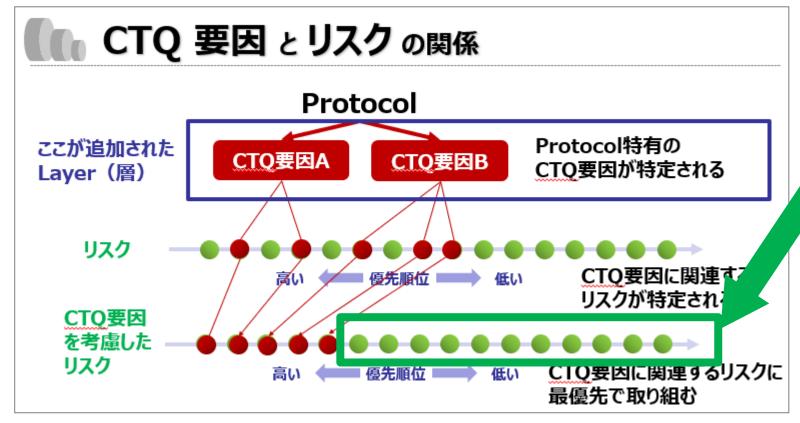
どういうことか?

く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

# 先ほどの図の…

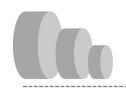


## ココです、ココ!

もちろん、多くのProtocolに共通する 重要なプロセスに問題が起きたら大問題

問題が生じた場合にはそれを検出できる ように監視の網は張っておかないといけない

でも、そこにリソースをかけ続けたら、 今までと変わりがない、いや、CTQ要因 まわりで追加のリソースが必要になり、 雪だるまがさらに巨大化するだけ。



### 多くのProtocolに共通する 重要なプロセス

### に関わるリスクはどうなる?

×

見つけやすさ

X

参加者保護や信頼性への影響度

Max 27 Min 1 3: High

2: Medium

1: Low

3: Difficult

2: Medium

1: Easy

3: High

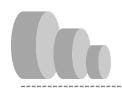
2: Medium

**1: Low** 

発生しにくい プロセスが できているなら… リソースを抑えながら 検出する仕組みが できているなら…

起きてしまったらその影響は大

Quality by Design がうまく機能する状況



### 多くのProtocolに共通する 重要なプロセス

### に関わるリスクはどうなる?

×

見つけやすさ

X

参加者保護や信頼性への影響度

Max 27 Min 1 3: High 2: Medium

1: Low

3: Difficult

2: Medium

1: Easy

3: High

2: Medium

**1: Low** 

発生しにくい プロセスが できていない リソースの負荷大、 検出できるかは 個人の能力次第…

起きてしまったら その影響は大

Quality by Design がうまく機能しない状況



『CTQ要因とか事前の質の作りこみが重要なことはわかったけど、 希少疾患などで特定の医療機関にしかその疾患に造詣の深い医師がいない、 患者が集まらない、なんてこともあるじゃない?そういう医療機関が事前に 作りこんでいないと、新しいGCP下では臨床試験ができないってことですか?』



お答えしましょう

そこで重要なのが、新しいGCPが柔軟な指針を与えているということ。「そうしなきゃいけない」じゃなく、「こっちの方向があるべき姿ですよ」と推奨していること。事前の質の作りこみ(Built-in Quality)ができていない施設でやらざるを得ない場合は、従来の後ろ向きの質の確認を中核にした管理技術を使うのも致し方がないこと。参加施設ごとに管理技術を変えるというアプローチもあり得ます。



# Quality by Design/CTQ要因のまとめ

- CTQ要因は、リスクとは別の上位概念
- CTQ要因は、そのProtocolの目的の達成や、これを下支えする信頼性に直結する"そのProtocolの弱み、脆弱さ"を認識して、試験実施関係者で共有し、これに関連したリスクに試験実施関係者が皆、優先的に取り組んでいくための重要な概念
- しかし、『問題が起きなくて当たり前のプロセス』が頼りない状態では、CTQの設定もQuality by Design も砂上の楼閣になってしまう
- まずは『問題が起きなくて当たり前のプロセス』を盤石なものにしてください。
- そのためのKaizen活動に慣れた施設は、CTQ要因に関連するリスクに対する予防措置も迅速に講じることができるでしょう
- ICH GCPのMajor UpdateであるE6(R3)は世界中の施設にとっても新しいチャレンジですから、前向きに取り組んでください