

Quality Management System

—GCPリノベーションがもたらす質の管理技術の転換—

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

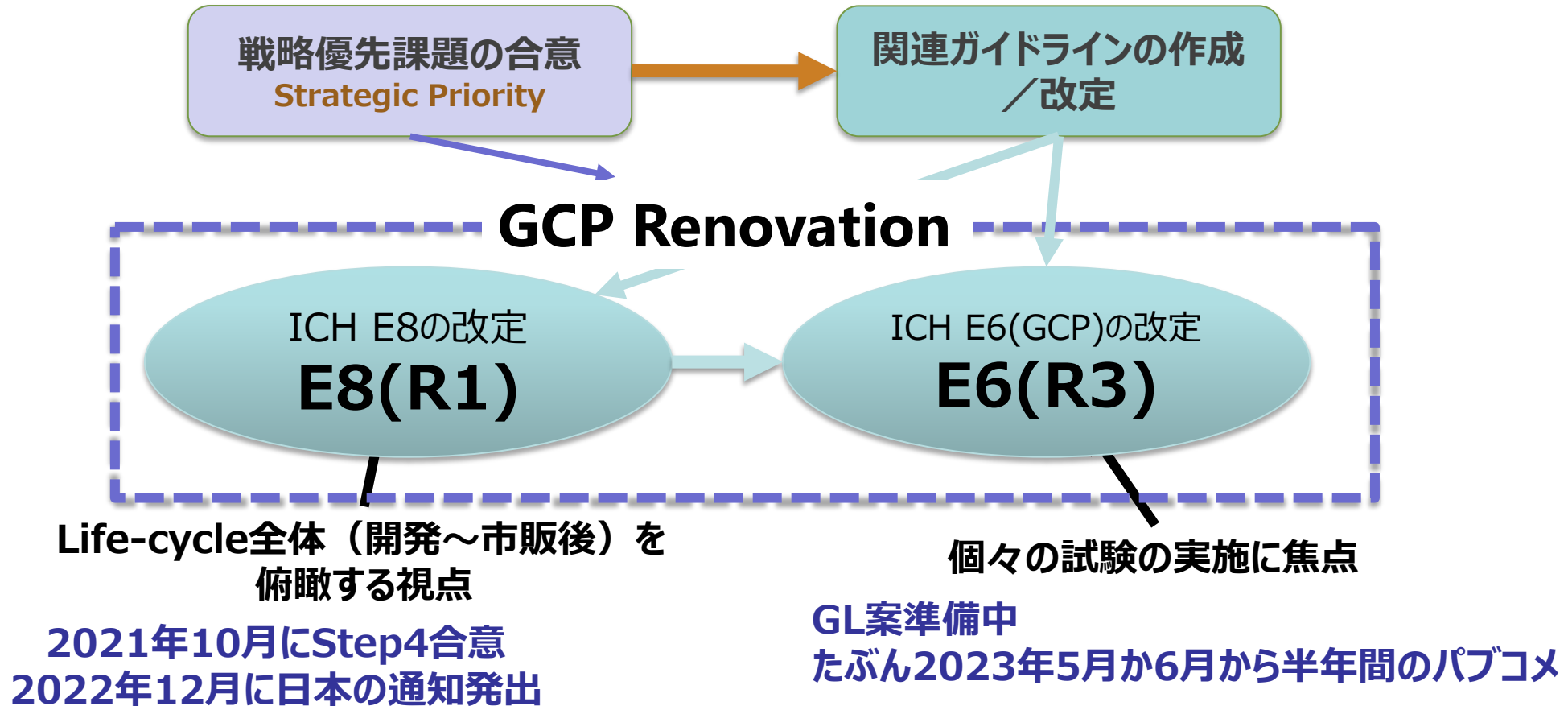
データサイエンス部会 副部長

小宮山 靖



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（データの電子化、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。

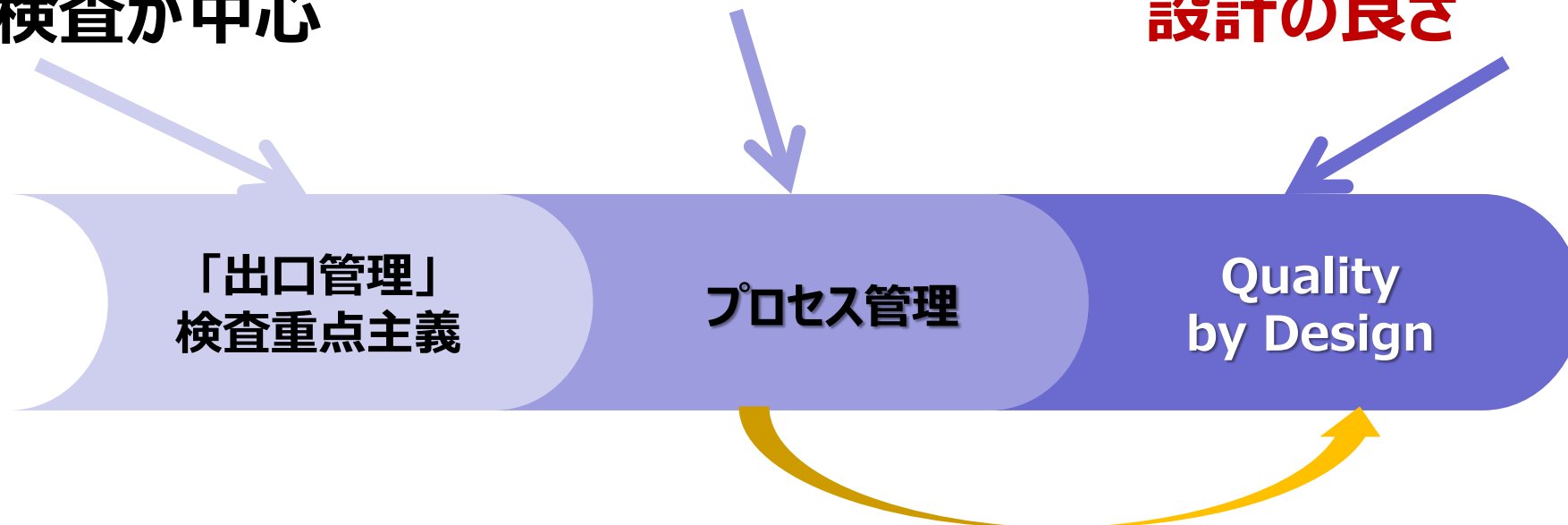
本日は、その**全体像**の見通しが良くなるよう説明をしたいと思います！

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には書かれないだろう) 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

「出口管理」
検査重点主義

プロセス管理

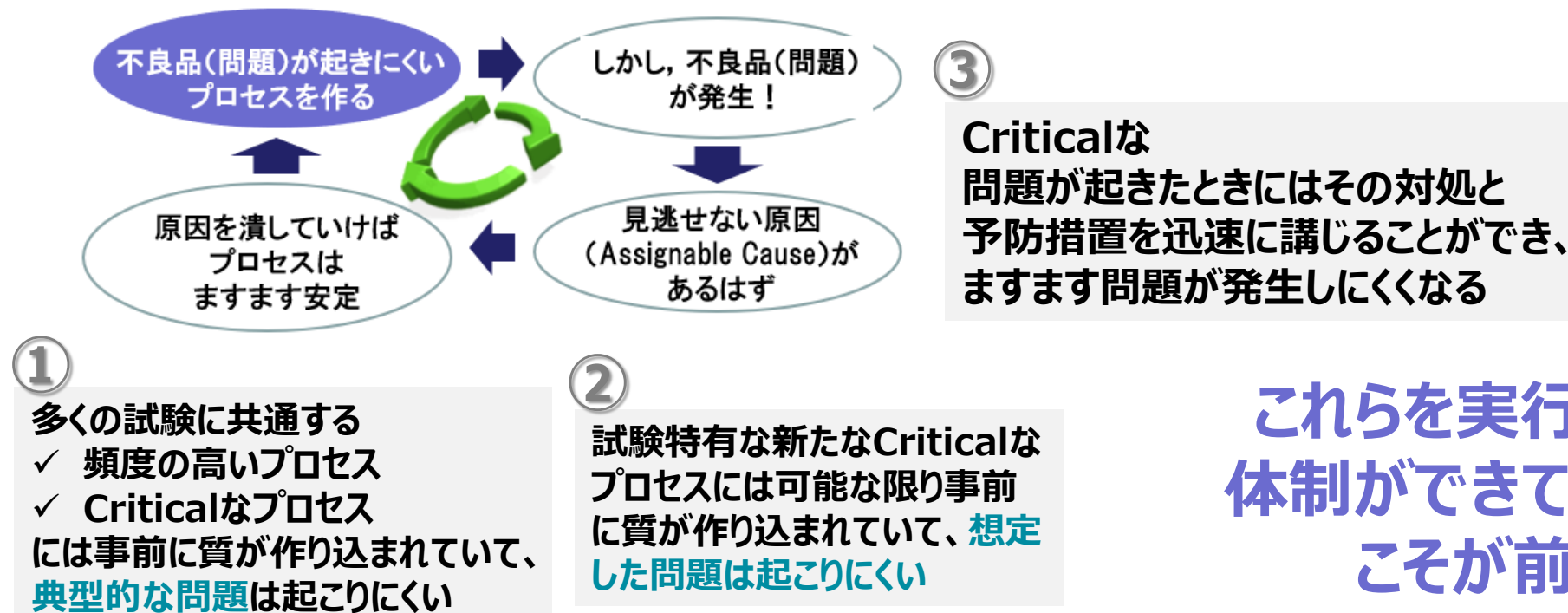
Quality
by Design

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？

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、想定できなかつた問題、想定できなかつ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

プロトコルのよらない

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】

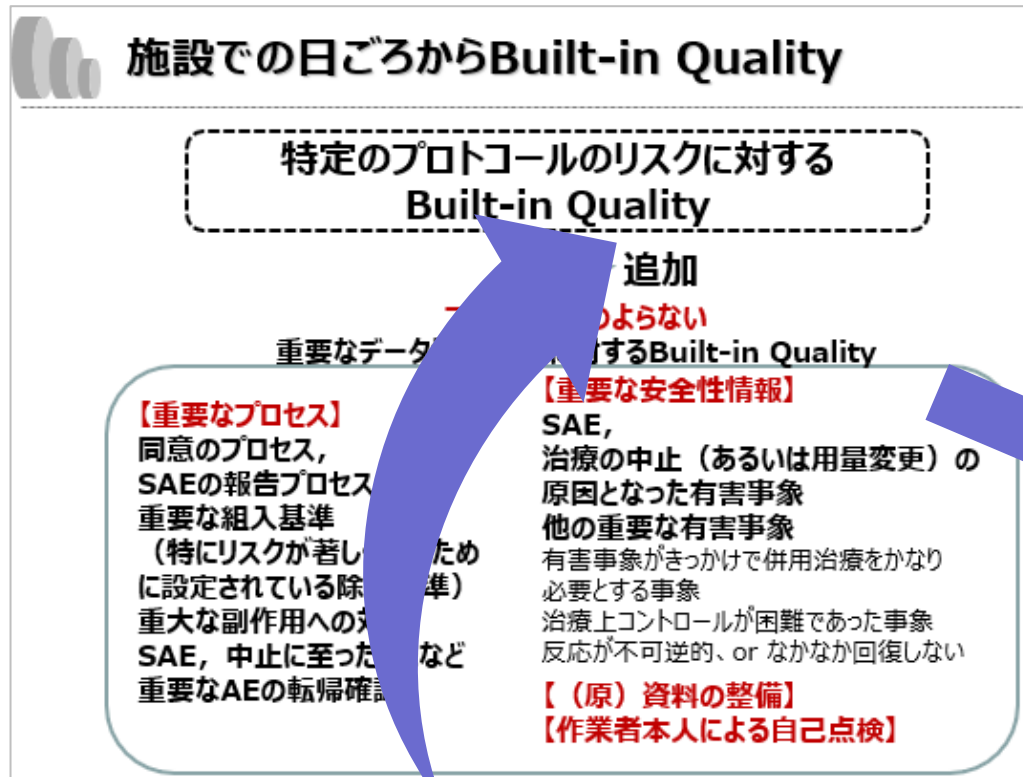
↓の経験をした組織は
迅速に対応できる

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”**

↑
どうか?

✓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

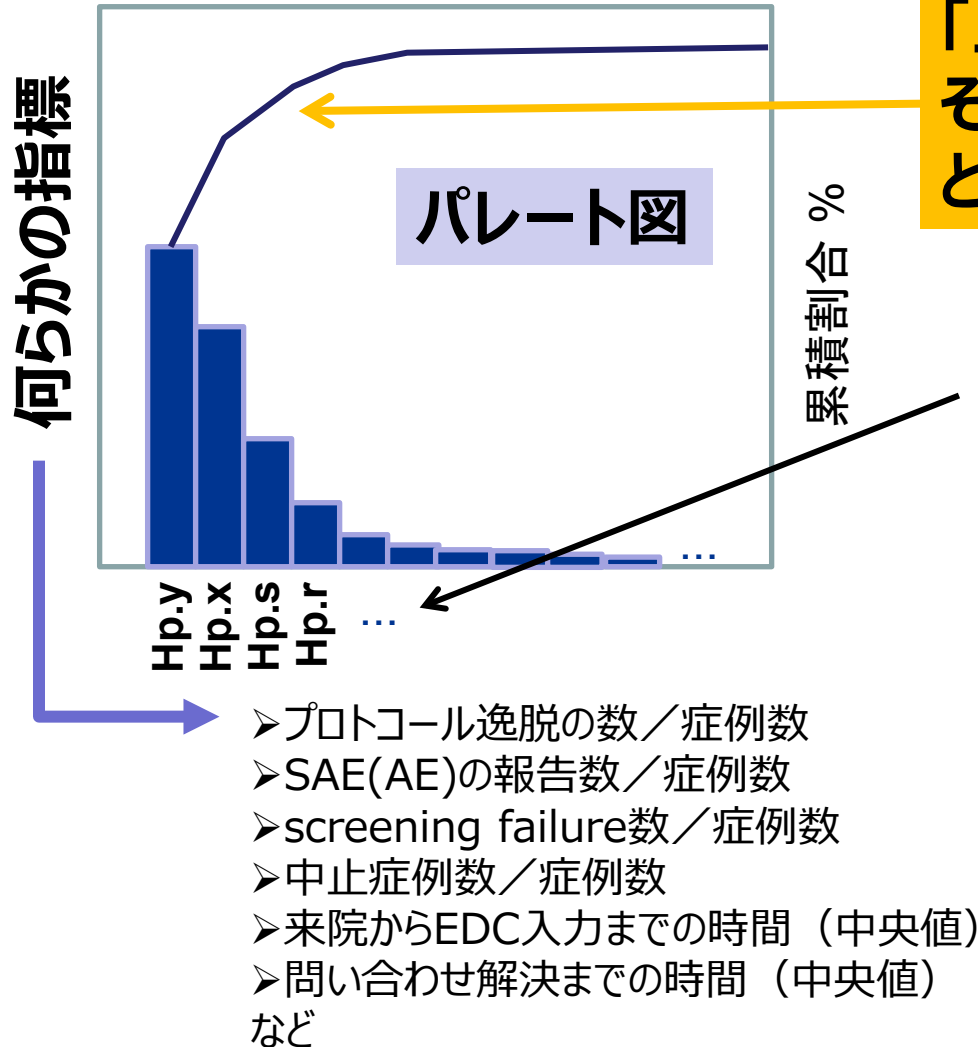
- ✓ (傾向を知るために) ある程度集積するまで“待てる”issue
 - 発生件数のカウント、発生率の計算、国間・施設間（・CRA間）の違いの評価、経時的に見たときの発生傾向etc.
 - 頻度が高かったり、発生パターンが偏ると問題になるissue

**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

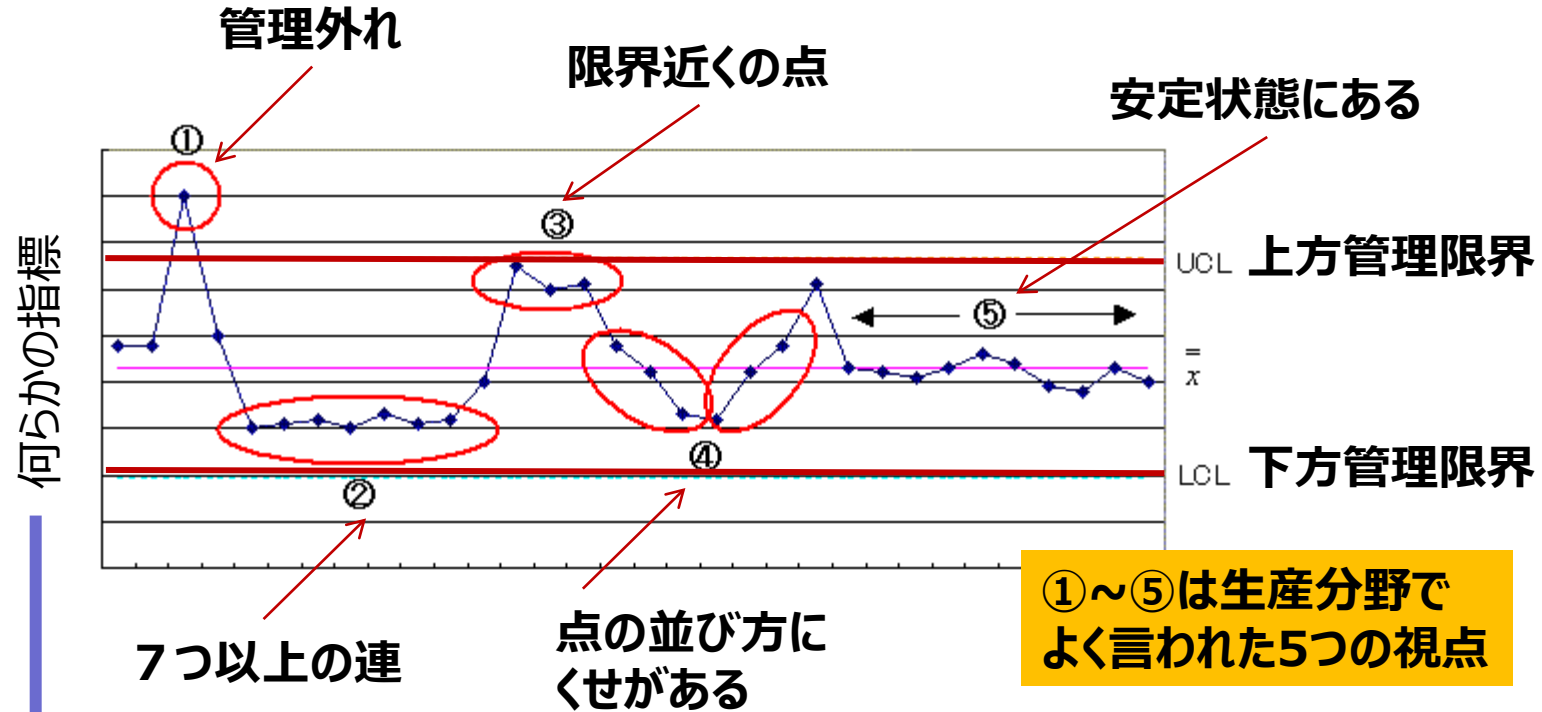
問題の多いところから対処することで
品質制御の効率があがる



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...



管理図法 (Control Chart approach)

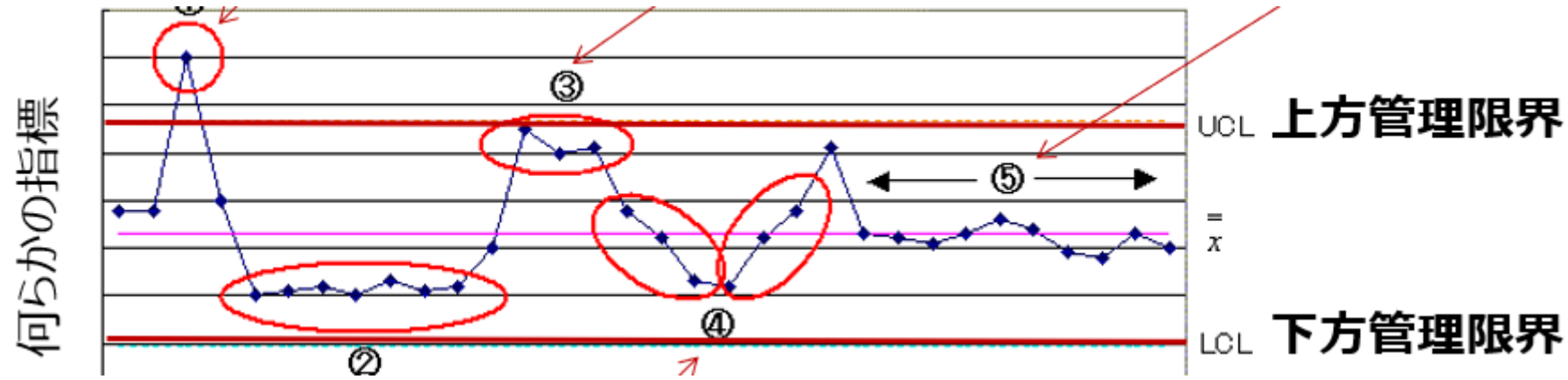


症例数がある程度ある施設向きな指標もあるので注意

- プロトコル逸脱の数 / 症例数 ← 上方管理限界のみ？
- 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

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



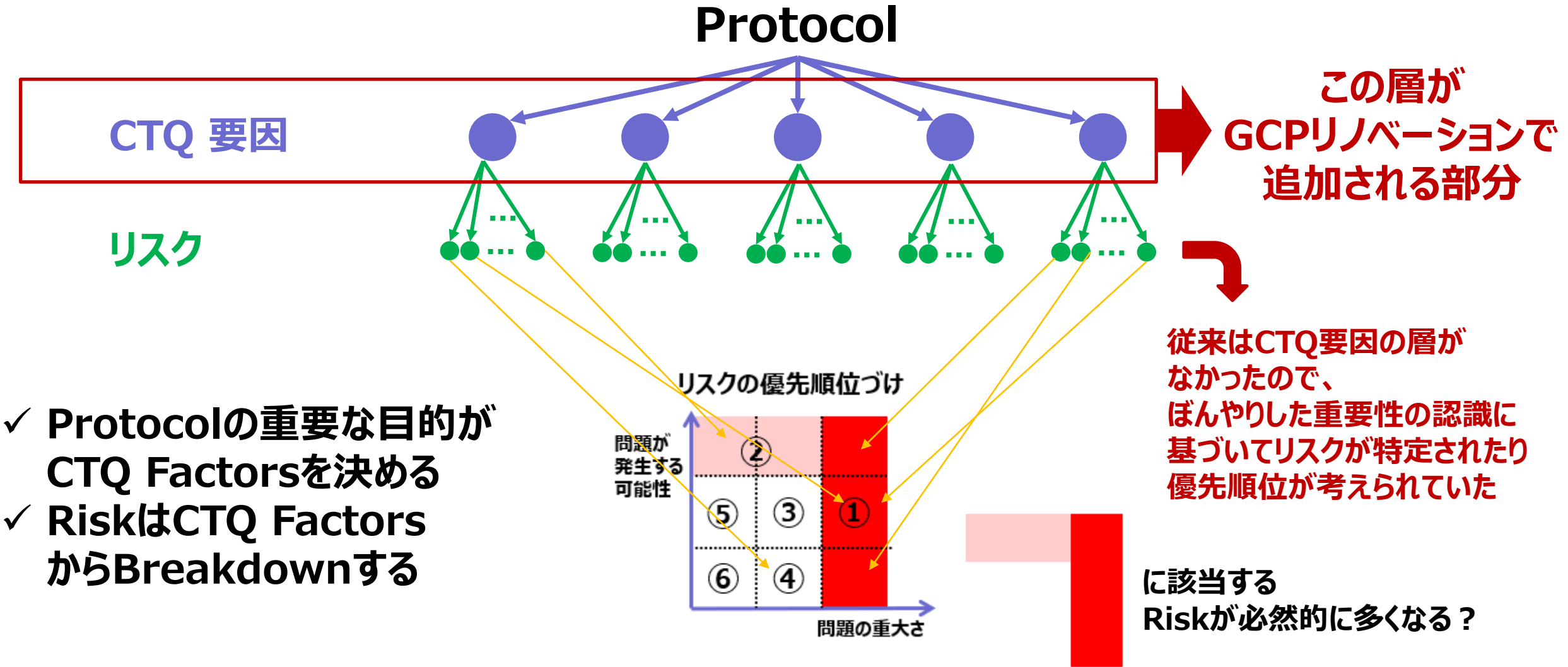
大野耐一のことば

『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。

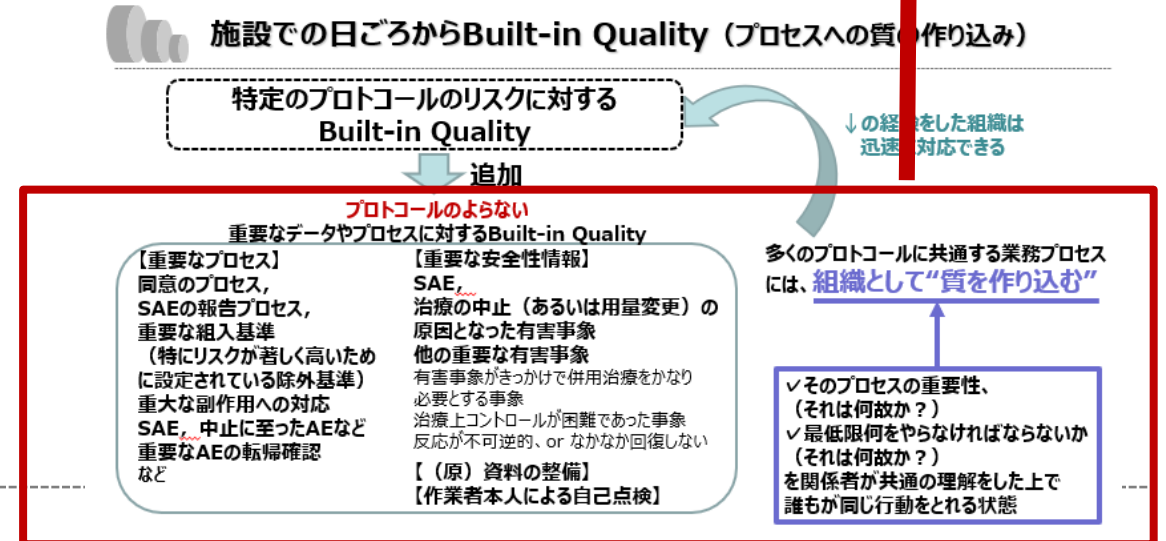
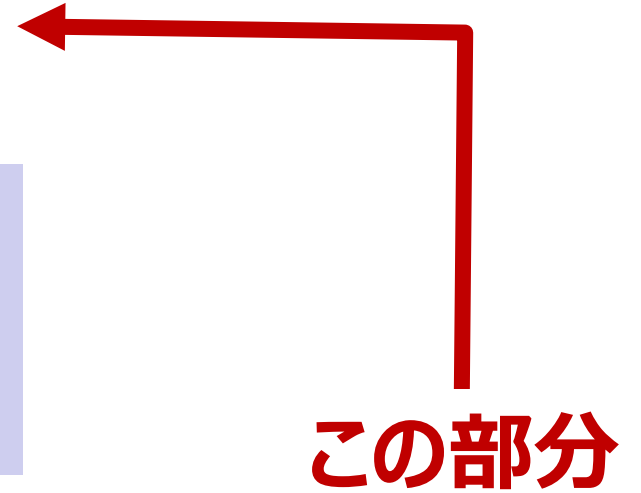
● どんな試験でも「あたりまえ」、「実施の大前提」であるものは、その試験のCTQ Factorではありません

- 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

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を探するための視点(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/>

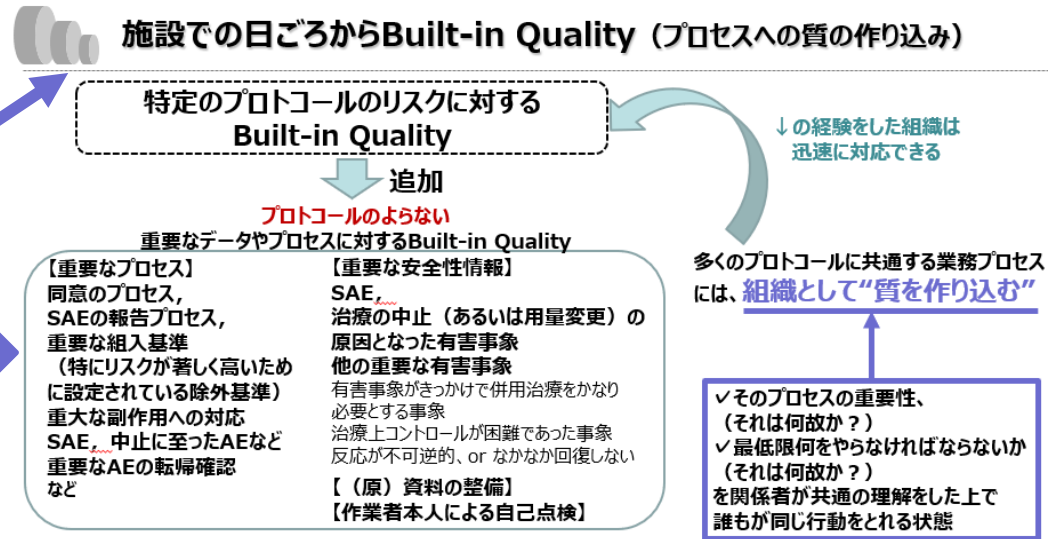
たとえば「盲検化（マスク化）」

- 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…**

ここまでのまとめと、さらに考えないといけないこと

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



その前に大事なものが
プロトコルとこれに紐づいた
データ収集計画

メリハリを利かせるべし！ (ICH E8(R1)より)

E8(R1) 3.2 Critical to Quality Factors

Perfection in every aspect of an activity is rarely achievable or can only be achieved by use of resources that are out of proportion to the benefit obtained. The quality factors should be **prioritised** to identify those that are **critical to the study**, at the time of the study design, and study procedures should be **proportionate** to the risks inherent in the study and the importance of the information collected. The critical to quality factors should be clear and should not be cluttered with minor issues (e.g., due to extensive secondary objectives or processes/data collection not linked to the proper protection of the study participants and/or primary study objectives).

【私の粗い日本語訳】

ある活動のあらゆる側面において完璧を期すことは凡そできないし、そこから得られるものに釣り合いなほどのリソースを費やすことによつてのみ完璧が達成される。品質要因は、研究をデザインする時点で、研究にとって**クリティカルな**要因を特定できるように**優先順位づけ**を行うべきである。そして、研究の手順は、試験に内在するリスクや収集する情報の重要性に応じて**メリハリの利いた設計**をするべきである。CTQ factorは明確であるべきであり、些細な問題によつて大事な問題が見つけづらくなつてはいけなない（例えば、広範な副次的目的や、被験者の適切な保護あるいは主要な研究目的に結びつかないプロセス／データ収集が原因でそんなことになつてはいけなない）。

「とりあえず全部集めとけ！」が不要な仕事の山を作る！

「あらゆる情報を収集しておこうとして (an effort to be **all-inclusive**)
スポンサーは実際の解析に必要とされる以上のデータを収集しがちである。」



- ✓ 医師やスポンサー自身に不要な責務を課すことにもなる
- ✓ より重要な問題から注意を逸らさせる可能性すらある

解析され評価されることが合理的に予想されるデータのみ
収集することを目標とするべき

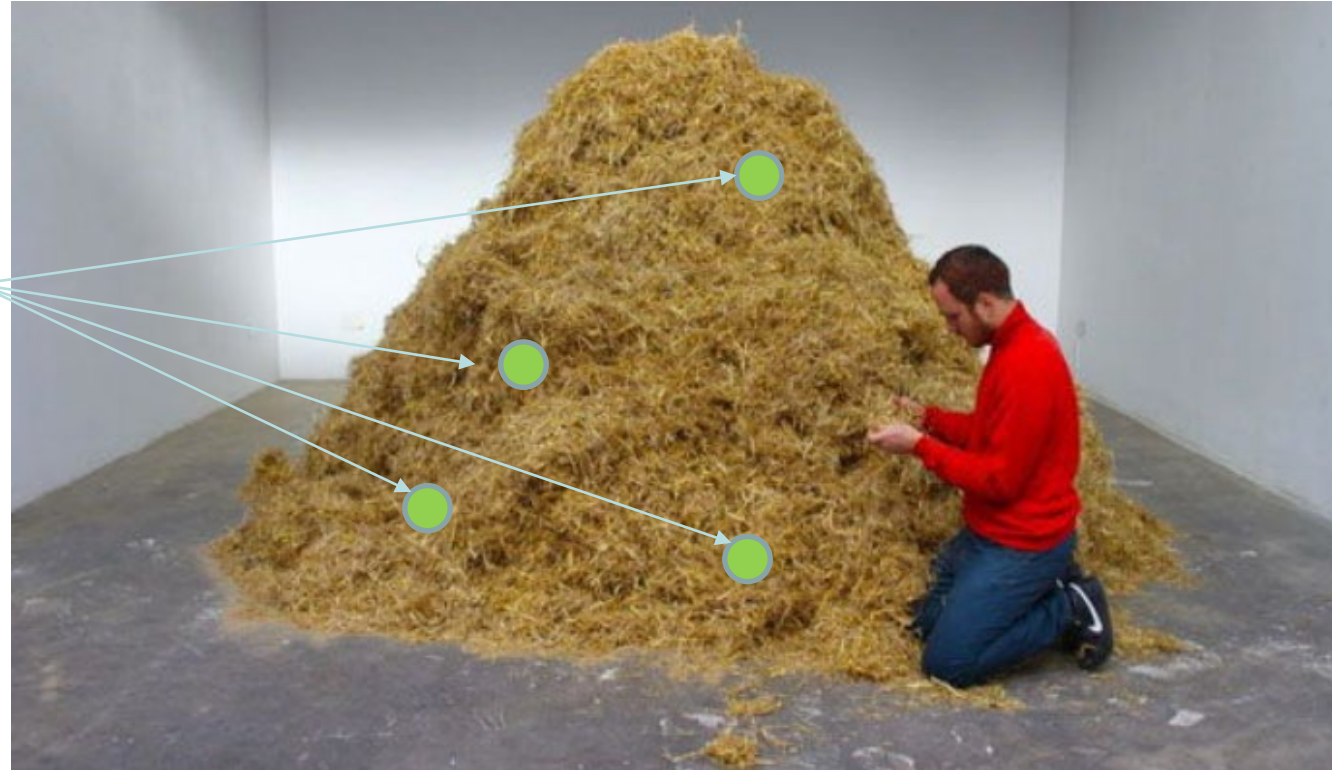
David Salsburg, Deming Principle Applied to Processing Data
from Case Report Form,
Drug Information Journal, Vol.36, p135-141, 2002

これはPlannerの問題。Nice-to-haveのデータの重要度、必要性をよく考えるべき。



何に付き合わされてるんだ？

Protocolの目的を
達成するための
“Criticalな”データ



**It's like looking for a needle in a haystack.
(まるで干し草の中で縫い針を探すようなもの)**



まとめと結語

- GCP Renovationは四半世紀ぶりのGCPの大改定です
- 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
- 何と言っても大きいのは、今日お話しした【質の管理技術の大転換】
 - 後ろ向き→前向き（プロセスへの質の作り込み）
 - QMSをSponsor側の管理技術の問題と捉えてはいけません！
 - Quality by Designは、事前準備の集大成として理解されるもの！
 - **事前準備できる組織としての力が、国際的な競争力になっていく！**
 - ICHとしては基本的にTop downアプローチだが、Bottom upを巧みに組み合わせられるのが日本の強みではないですか？

「GCPリノベーションかあ。まあ、仕事が増えるなあ。」などと、受け身で考えたり、“やれされ感いっぱい”で仕事しても他国の後塵を拝するばかり。それ、つまんなくないですか？チャンスと捉えて、先回りして準備して世界のQuality Championを目指しましょうよ！