

ICH E6(R3) Good Clinical Practice (GCP)

ガイドラインAnnex2（案）の説明

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

大庭 泉

ICH-E6

臨床試験の実施における重要な国際基準



E8 臨床試験のデザインに関する
指針



E6 GCP 臨床試験の実施に関する
基準

- **E6: Good Clinical Practice (GCP) – 1996年に最終化**
 - 臨床試験の実施において試験関係者の責任と期待される事項について記載
 - 臨床試験におけるモニタリング、報告、記録の保存に関する事項を含めた
 - 必須文書及び臨床試験薬概要書のセクションを含めた
- **E6 (R2) – 2016年に最終化**
 - 追補を発出
被験者の保護を確保しつつ、よりよく更に効率的なGCPに対するアプローチを促進
 - 電子記録の基準を更新

E6(R3)リノベーションの背景

Updated open Letter to EMA & ICH: From ~~2~~⁵ research organisations and
an international consortium of ~~84~~¹¹⁹ health researchers in ~~19~~²² countries

Signatories listed at end:

Original signatories of 31st January letter shown in black with

new signatories of this letter shown in red



WHO WE ARE

INFORMING ICH E6 RENOVATION

[HOME](#) - [OUR WORK](#) - [QUALITY](#) - [Informing ICH E6 Renovation](#)

OVERVIEW

Our work to improve the quality and efficiency of clinical trials goes beyond the U.S. borders. Recently, CTTI conducted several efforts to help inform the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) as it revises ICH E6 Good Clinical Practice (GCP):

- Through a global, multi-stakeholder survey with 327 research professionals from 154 countries, in-depth interviews, and a public open comment period, CTTI issued a report outlining [the areas requiring the most focus](#) pertaining to sponsors, essential documents, and investigators.
- CTTI co-hosted [a public event with the FDA](#) to help the ICH in its efforts to improve various topics within GCP.
- CTTI also convened [two public web conferences](#) hosted by the ICH that provided an update on the progress to revise this important and impactful guideline.

E6(R3)活動経緯

- 2019年6月
 - ICHアムステルダム会合にて、新規トピックとして採択
- 2019年11月
 - シンガポールにて Informal Working Group (IWG) 会合開催
 - Concept Paper、Business Plan承認
- 2019年11月～ Expert Working Group (EWG)活動開始

<u>Principles & Annex 1</u>	<u>Annex 2</u>
2021年4月 Principles案公開	2023年5月 Concept Paper公開
5月 Web conference開催	6月 バンクーバー会合
2023年5月 Step1 sign off, Step2a/2b到達	10-11月 プラハ会合
5-11月 ICH Public consultation	2024年11月 Step1 sign off, Step2a/2b到達
2024年3月 バーゼル中間会合	2024年11月- 2025年3月 ICH Public consultation
6月 福岡会合	
12月 Step4に向けて最終化中	

ICH E6 (R3) Annex2 背景 (1)

- 本ガイドライン案は、ICHの規制当局代表者により意見公募のために公表されるべく、ステップ2文書として2024年11月6日に承認された。
- 本ガイドライン案は、Concept Paper（2023年4月28日承認）及びBusiness Plan（2019年11月18日承認）に基づき作成された。
- 各地域の規制において実装されるステップ3サインオフ/ステップ4文書の最終化は2025年中頃を予定している。

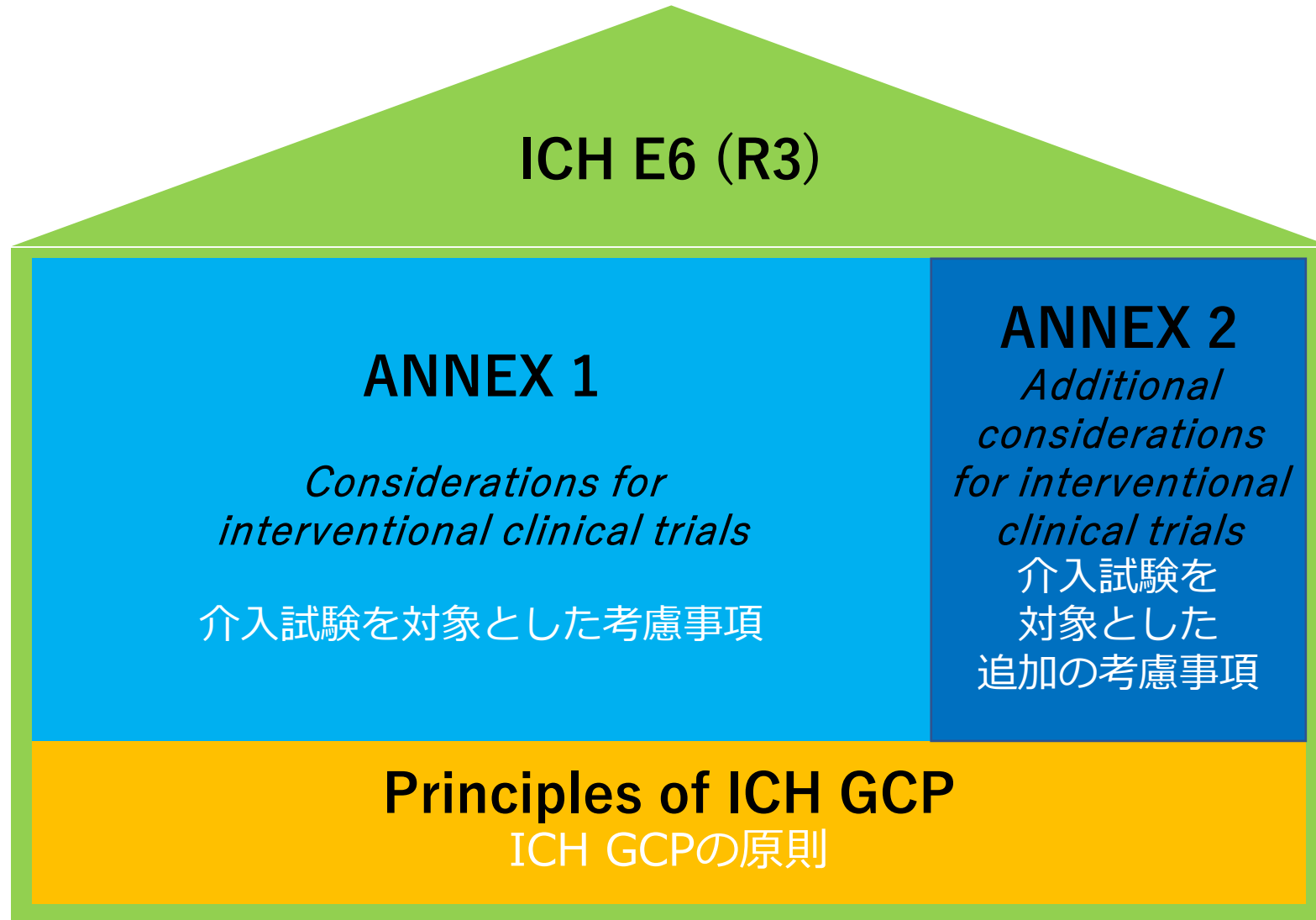
ICH E6 (R3) Annex2 背景 (2)

- Annex2は、クオリティバイデザイン(QbD)、目的への適合性 (fitness for purpose) 及びrisk proportionalityなどの主要なコンセプトに基づき、より広範囲のデザイン要素やデータソースの使用の増加により生じるGCPの考慮事項を記載したものである。
- Annex2はICH E6(R3) Principles及びAnnex1文書とともに読まれるべきである。
- Annex2は全ての試験デザインの要素やデータソースを網羅することを意図していない。
- Annex2は特定のデザインの要素やデータソースの使用を承認するものではない。

ガイドライン案の和訳に関する補足

- 意見募集の対象となるE6(R3) ガイドラインAnnex2案（日本語）については、国内規制とは切り離し、原文に対する和訳として作成した。
- 和訳にあたって
 - 「治験」や「治験責任医師」は使用していない
 - 「clinical trial」は、E6(R3)の対象が介入試験であることから観察研究も含む「臨床研究」ではなく、「臨床試験」とした
 - 「investigator」は「試験実施責任者」とした
- 日本語における用語については、E6(R3)Annex2を国内導入する際に改めて検討される。

ICH E6(R3)の概要



ICH E6 (R3) 原則 (Principles)

ICH E6 (R3) PRINCIPLE	TOPIC	ICH E6 (R2) PRINCIPLE
1	倫理的原則	2.1, 2.2, 2.3, 2.7, 2.11
2	インフォームド・コンセント	2.9
3	IRB/IECによる審査	2.6
4	科学的妥当性	2.4, 2.5
5	適格性を有する者	2.8
6	質	2.13
7	参加者に対するリスクとデータの重要性に相応のアプローチ	該当なし
8	実施計画書	2.5
9	信頼できる結果	2.10
10	役割と責任	該当なし
11	臨床試験薬	2.12

ICH E6(R3) Proportionalityを支持する原則の例

- 臨床試験の質は目的への適合性とみなされる。
 - 臨床試験において得られる情報の質と量は、適切な意思決定を支援するために十分なものでなければならない。
- fit for purposeな臨床試験の質はQbDとrisk proportionalityのコンセプトに基づき達成される。

Principle 8

- 臨床試験は、明確、簡潔かつ運用上実施可能な実施計画書に記述されるべきである。

Principle 7

- 臨床試験のプロセス、手段及びアプローチは、試験参加者に対するリスクと収集されるデータの重要性に見合った方法で実施されるべきである。

Principle 6

- 臨床試験の科学的及び運用上のデザイン及び実施において質が作り込まれるべきである。

ICH E6(R3) –Annex2 背景

- Annex2は以下を取り入れた試験の例に焦点を当てた考慮事項を提供する。

分散化された 要素

試験実施責任者の所在する場所以外で試験関連業務が行われる

- 例：試験来院が試験参加者の自宅、地域の医療センター又はモバイル医療ユニットで実施される場合、又はデータ収集がデジタルヘルス技術（DHT）を使用して遠隔で実施される場合

プラグマティック 要素

日常診療の側面を試験のデザイン及び実施に組み込む

- 例：簡素化されたデータ収集を含む簡略化された実施計画書

リアルワールド データ（RWD）

臨床試験以外の様々な情報源から収集された患者の健康状態に関連するデータの使用が含まれる

- 例：電子健康記録（EHR）、レジストリ、レセプトデータ

ICH E6(R3) –Annex2 構成

■ 構成

Annex1のフォーマットを維持

ガイドライン案 目次

和訳

Introduction

1. IRB/IEC

2. Investigator

Communication with IRB/IEC

Informed Consent Considerations

Investigational Product Management

Investigator Oversight

Safety Assessment and Reporting

3. Sponsor

Engagement and Communication

Protocol and Trial Design

Communication with IRB / IEC

Consent or Permission Considerations for RWD

Data Considerations

Investigational Product Management

Privacy and Confidentiality Considerations

Sponsor Oversight

Safety Assessment and Reporting

序文

1. 臨床試験審査委員会／独立倫理委員会（IRB/IEC）

2. 試験実施責任者

IRB/IECとのコミュニケーション

インフォームド・コンセントに関する考慮事項

臨床試験薬の管理

試験実施責任者による監督

安全性評価及び報告

3. スポンサー

関与とコミュニケーション

実施計画書及び試験のデザイン

IRB/IECとのコミュニケーション

RWDについての同意又は許可に関する考慮事項

データに関する考慮事項

臨床試験薬の管理

プライバシー及び秘密保全に関する考慮事項

スポンサーによる監督

安全性評価及び報告

■ 様々なデザイン要素及びデータソースの使用のための実用的な考慮事項に重点を置く

試験実施責任者

ICH E6(R3) – Annex 2 試験実施責任者（1）

■ IRB/IECとのコミュニケーション

- 使用される様々な運用上のアプローチ及びデータソースの適切性評価に必要な情報をIRB/IECに提供

■ インフォームド・コンセントに関する考慮事項

- インフォームド・コンセントの取得に用いられる資料及びプロセスは、試験のデザイン要素（例：分散化要素又はプラグマティック要素）を反映するよう調整されるべきである
- 試験対象集団の特性や同意取得に使用される方法及びツールの適切性を考慮すべきである
- 適切な場合には、遠隔でインフォームド・コンセントが取得され得る
- インフォームド・コンセントの取得に用いられる資料には、収集するデータの種類、データの使用方法及び試験参加者の個人情報にアクセスできる者を記載すべきである

ICH E6(R3) – Annex 2 試験実施責任者 (2)

■ 臨床試験薬の管理

- 臨床試験薬は、**試験参加者の所在する場所**において**適切な者**により投与されるために、試験参加者又は適切な指名された者に**払出し又は交付される**ことがある
- **臨床試験薬を試験参加者に送付する**際には、プライバシーを保護するためのプロセスや意図した受領者によって臨床試験薬が受領されていることを考慮する
- **試験実施責任者による監督のレベル**は、多くの要因（例：臨床試験薬の特性、投与経路及び投与の複雑さ、臨床試験薬の安全性に関する既存の知見の程度並びに市販状況）に依存する
- **臨床試験実施機関／医療センターで既に使用されている特定の記録及びプロセス**が臨床試験薬の管理に**十分**である場合がある
- 臨床試験薬の管理に対するアプローチは適用される規制要件に従って調整され、実施されなければならない

ICH E6(R3) – Annex 2 試験実施責任者 (3)

■ 試験実施責任者による監督

- **医療従事者は、日常診療の一部として試験関連業務の実施に関与することがある。**このような業務には、委任又は適切な取決めがあるべきである
- **試験実施責任者による試験関連業務の監督の程度は、業務の性質によるとともに、試験参加者の安全性及びデータの信頼性に対するリスクと収集するデータの重要性に見合ったものであるべきである**

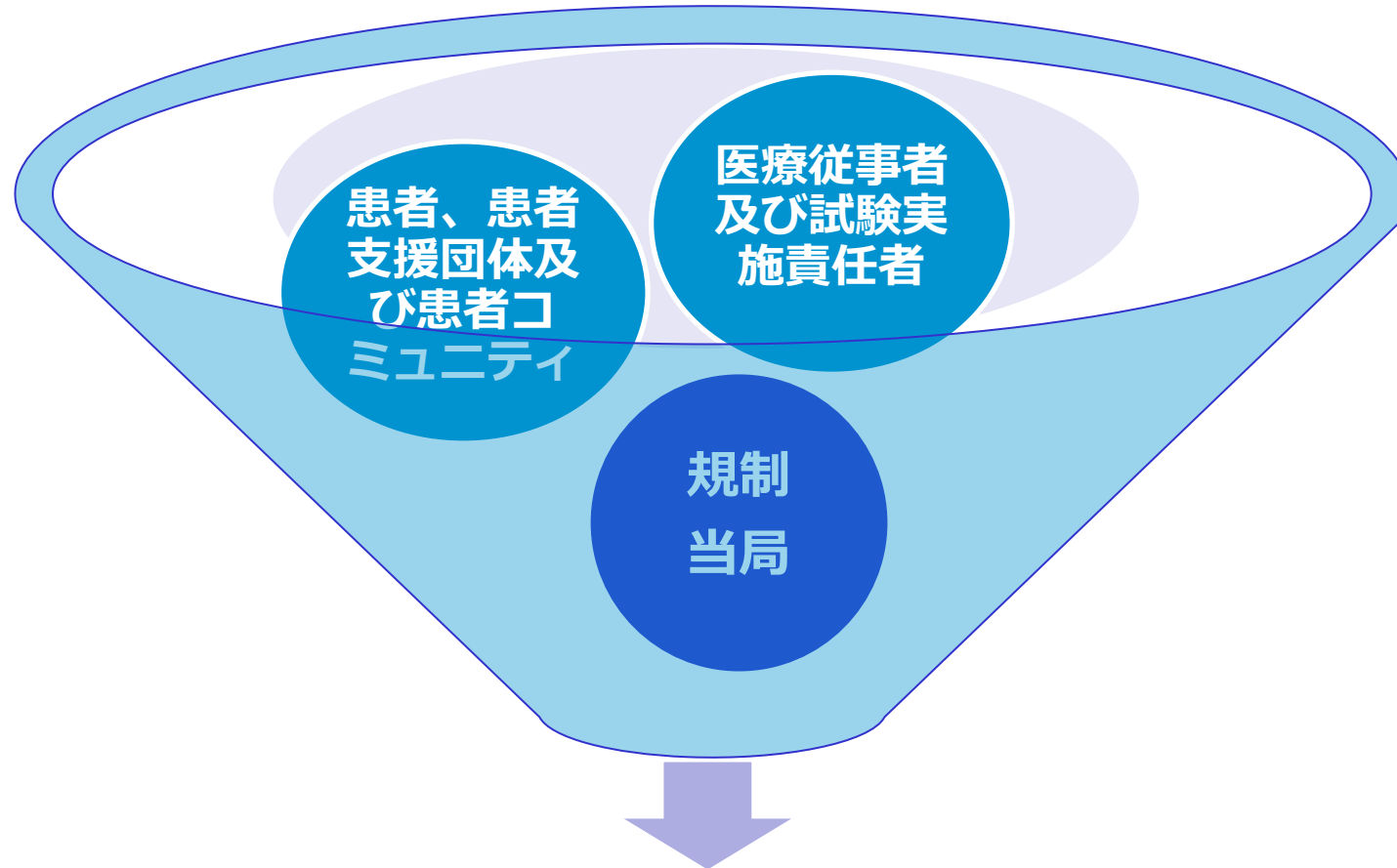
■ 安全性評価及び報告

- 安全性情報は様々な情報源（例：訪問看護、遠隔での来院、DHTの使用）から得られる可能性がある
- 試験実施責任者は、**安全性関連情報の情報源全体にわたって試験参加者の健康状態に関する情報をレビューし、評価しなければならない**

スポンサー

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (1)

■ 関与とコミュニケーション



様々な運用上のアプローチ及びデータソースの意味ある実装

(例：DHTsの適切性を担保する、医療従事者の日常的なワークフローを組み込む、及び課題と解決のための戦略を特定する)

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (2)

■ 実施計画書及び試験のデザイン

- 具体的なデザイン要素及びデータソースの使用（使用に関する根拠、目的への適合性、及び実施可能性）
- 異なるソースの使用又は様々な実務環境によるデータの多様性の影響は、試験デザインにおいて考慮されるべき
- 多様なデータソースからの安全性情報のフローと、その情報が試験実施責任者の意思決定に役立つような方法で提供されるか
- インフォームド・コンセントのプロセスの手法

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (3)

■ IRB/IECとのコミュニケーション

- 使用される様々な運用上のアプローチ及びデータソースの適切性の評価に必要な**情報を提供**

■ RWDについての同意又は許可に関する考慮事項

- RWDが使用される状況では、データの使用に関する適切な同意又は許可が得られているべきである

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (4)

■ データに関する考慮事項

• RWDに関する考慮事項

- どのようなデータ要素がどのように収集されるかについて、スポンサーが様々な管理水準を有している可能性があるため、データの収集及び取得プロセスに応じて、また、データが一次又は二次のいずれであるかに応じて、RWDソースに対して特別な考慮をする
- RWDが目的に適合すること
- 規制当局による査察のために、規制当局が原記録及び原データにアクセスできるように、RWDを所有又は管理する組織との合意
- データをリンクさせる場合は、個人の正確なマッチングを保証し、データのプライバシーと試験結果の信頼性の両方を十分に保護するための適切な措置を講じることを保証しなければならない

• 遠隔でのデータ収集に関する考慮事項

- サイバーセキュリティやデータのプライバシーを含むデータセキュリティの脆弱性に特に注意する必要がある
- RWDの考慮事項の一部は、遠隔での臨床試験データの収集（例：ウェアラブルを含むDHT）にも適用され得る

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (5)

■ 臨床試験薬の管理

- **臨床試験薬の管理に対する様々なアプローチは実施計画書の作成過程において評価されるべきである。以下を考慮すべき。**
 - 特有の保管条件を含む、臨床試験薬の安定性
 - 臨床試験薬の調製及び投与経路
 - 試験対象集団
 - 臨床試験薬の安全性プロファイルに関する知見
 - 投与直後の期間における対面による臨床観察及び緊急時計画の必要性
 - 盲検性を保護するために必要な措置
- **システムを配備することにより、試験参加者に割り当てられた臨床試験薬が適切に交付され、投与されることを保証するためのプロセスを、試験実施責任者が確立するのを支援する**

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (6)

■ プライバシー及び秘密保全に関する考慮事項

- **試験参加者のプライバシー及び個人情報の秘密保全のために、サイバーセキュリティを含むセキュリティ対策を整備**
- 個人情報へのアクセスが許可された者に限定されていること、及び試験参加者から適切なインフォームド・コンセントが得られていること
- DHT及び（又は）RWDから得られたデータを使用する場合、**データ侵害により個人情報が開示され得るリスクに対処**

■ スポンサーによる監督

- **試験参加者の権利、安全及び福祉が保護され、結果の信頼性が確保されるよう、適切なレベルの監督を行うためのプロセスを整備**
- 臨床試験及びその質に関する重要な要因並びに特定されたリスクに特化した**品質管理及び品質保証の方策**
- サービス提供者の必須記録の維持管理を含む、**サービス提供者の適切な監督**

ICH E6(R3) – Annex 2 スポンサー (7)

■ 安全性評価及び報告

- 分散化要素及び（又は）プラグマティック要素を用いた臨床試験における安全性情報は
 - 適切に取得され、
 - 実施計画書に従って試験実施責任者が適時にアクセスでき、
 - 医学的な意思決定が可能となるような、対処可能な方法で提供されるべき
- 試験参加者の安全を保護するための緩和策を含めた安全性管理及び報告に対するアプローチは、実施計画書又は実施計画書に関連する文書に記述されるべき

終わりに

- Annex2の目的は、多様な試験デザイン要素やデータソースを用いる臨床試験においてそれらが目的に適合することを保証するため、GCPの考慮事項を提供することである。
- GCPを適切かつ相応な形で適用することは、試験参加者の権利、安全及び福祉を保護し、試験結果の信頼性確保に役立つとともに、多様な試験デザイン要素やデータソースの使用を支援することになる。
- 特に、ICH E6 (R3) EWGが見逃している点を指摘、もしくは文章が不明瞭な部分を明確化するような、このガイドライン案へのコメントをお願いしたい。

謝辞

- ICH E6 (R3) EWGは、本ガイドライン案に対してご協力いただき、貴重なご意見をいただいたアカデミアのステークホルダーの代表者に御礼申し上げます。臨床試験を実際に実施している専門家の方々からの見解は大変貴重なものでした。

パブリックコメントのウェブサイト

「ICH E6(R3):医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン付属文書(ANNEX)2(案)」に関する御意見の募集について

募集中

[facebook](#) [X \(旧Twitter\)](#)

カテゴリー	厚生
案件番号	495240245
定めようとする命令などの題名	ICH E6(R3):医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン付属文書(ANNEX)2(案)
根拠法令条項	-
行政手続法に基づく手続か	任意の意見募集
案の公示日	2024年11月26日 NEW
受付開始日時	2024年11月26日0時0分
受付締切日時	2025年1月25日23時59分

意見募集要領(提出先を含む)

募集要領

PDF

御意見送付用テンプレート

XLS

命令などの案

医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン付属文書2(案)

PDF

医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン付属文書2(案)英語版

PDF

関連資料、
その他

資料の入手方法

-

備考

問合せ先

(所管省庁・部局名等)

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

電話:03-5253-1111(内線4221)

e-GovパブリックコメントトップページURL:

<https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/detail?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&Mode=0&id=495240245>

コメントの提出方法等

■ 御意見の募集期間

- 令和6年11月26日（火）から令和7年1月25日（土）まで

■ 御意見の募集対象

- 「ICH E6(R3)：医薬品の臨床試験の実施に関する基準ガイドライン付属文書（ANNEX）2（案）」

■ 御意見の提出方法

- 御意見は、「御意見送付用テンプレート」（Excelファイル）を用いて、以下の宛先まで電子メール添付による送付、又はe-Govにて電子ファイル添付により提出してください。
- 電子メールアドレス：yakushinka_2●mhlw.go.jp
※迷惑メール防止対策のため、●を半角のアットマークに置き換えてください。
- 提出いただくご意見は日本語に限ります。