

ICH E6(R3): An Introduction Principles and Concepts

国立がん研究センター中央病院
国際開発部門 国際教育室
秦 友美



学習目標

- E6(R3)で導入された主な変更点
- R3における重要な概念・用語
- 臨床試験デザイン・実施への適用

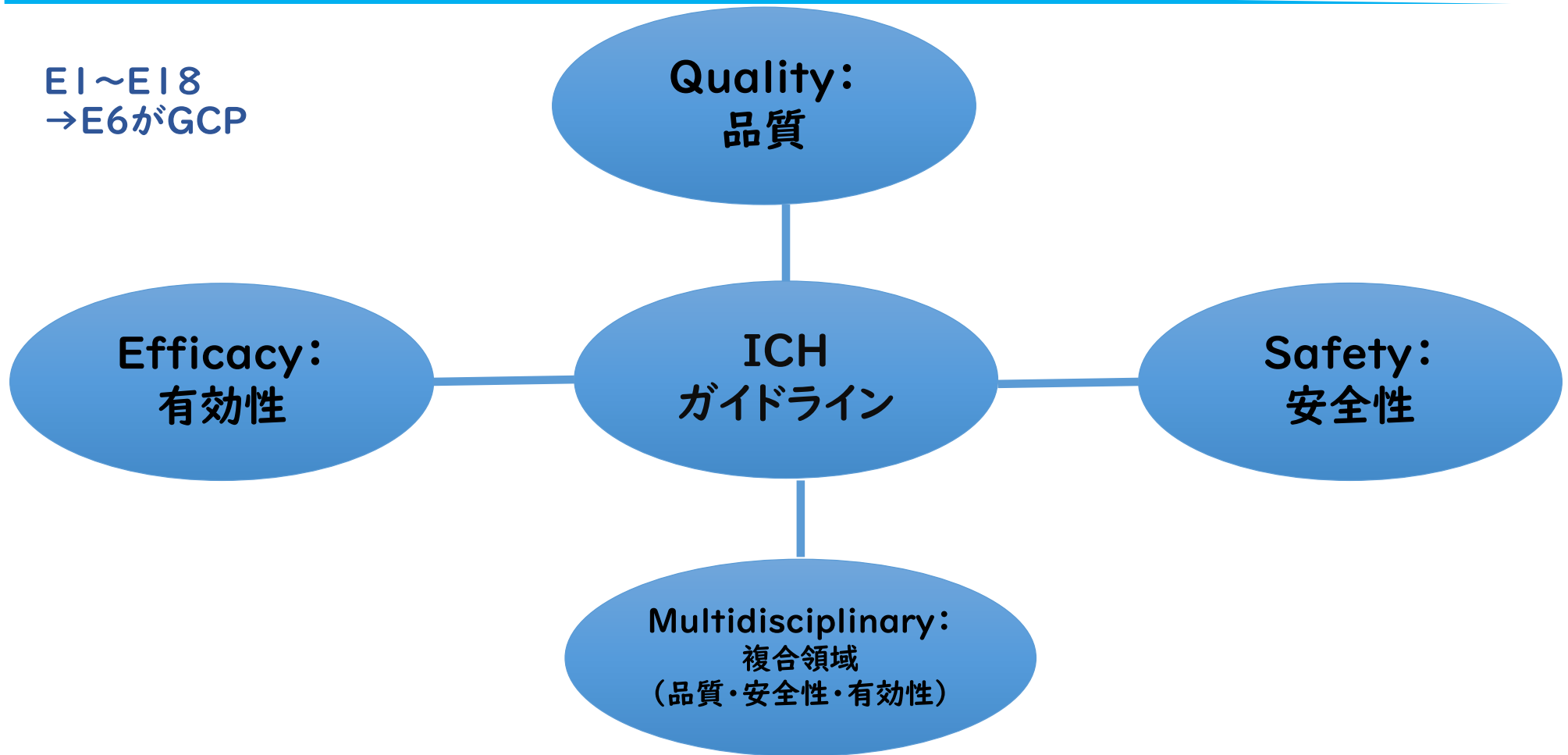
ICHとは？

■ 医薬品規制調和国際会議

- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- 欧州・日本・米国の医薬品規制要件の調和を目的に1990年設立

ICH ガイドラインとは？

E1～E18
→E6がGCP



GCP(Good Clinical Practice)とは？

■ ICH-E6

- 臨床試験実施の国際基準として、1996年に合意
- 日米欧で、規制当局に提出される臨床試験データを収集する 際に、遵守を要する
- 日本では1997年に、これに準拠する厚生労働省令が施行

なぜGCPは改訂されるのか？

- 臨床研究が進化する中で、技術革新や規制要件の変化、倫理的な考え方の発展などの新たな課題に対応するため、ICH GCP ガイドラインは定期的に更新される

Code	History	Date
E6	運営委員会によりStep 2として承認され、パブコメ募集のため公開	27 April 1995
E6	運営委員会によりStep 4として承認され、ICH加盟規制当局による適用が推奨	1 May 1996
E6(R1)	運営委員会によりStep 4の修正として承認	10 June 1996
E6(R2)	ICH組織のレギュラーメンバーによるステップ4での採択ICH E6(R1)の補遺。変更点は、元のガイドラインの以下のセクションにそのまま統合されている：序文、1.63、1.64、1.65、2.10、2.13、4.2.5、4.2.6、4.9.0、5.0、5.0.1、5.0.2、5.0.3、5.0.4、5.0.5、5.0.6、5.0.7、5.2.2、5.5.3 (a)、5.5.3 (b)、5.5.3 (h)、5.18.3、5.18.6 (e)、5.18.7、5.20.1、8.1	9 November 2016
E6(R3)	ICH総会メンバーによりステップ 2として承認され、パブコメ募集のため公開	19 May 2023
E6(R3)	ICH 総会レギュラトリーメンバーによりステップ 4として承認	06 January 2025

出典：ポケット資料集国際研究版作成委員翻訳版より

E6(R2) からE6(R3) へ -背景-

- 技術革新 (IoT) および方法論の進展に対応
- 特徴: 品質とリスク管理に対するより統合的なアプローチが強調
- 目的: 試験参加者の安全性およびデータ完全性を確保しながら、臨床試験の効率と有効性を高めるための統一された基準を提供
- ポイント: 効率性と実効性の向上
 - プロアクティブかつダイナミックな品質・リスクマネジメントの強調、運用上の実現可能性 (Feasibility) の重要性の明確化、そしてデータ完全性および追跡可能性の中心にデータプロセスを置くことで、目的を達成する

E6(R2) からE6(R3) へ -構成-

E6 (R2)

- Introduction
- 1. Glossary
- 2. The Principles of ICH GCP
- 3. IRB/IEC
- 4. Investigator
- 5. Sponsor
- 6. Clinical Trial Protocol and Amendment(s)
- 7. Investigator's Brochure
- 8. Essential Documents for the Conduct a Clinical Trial

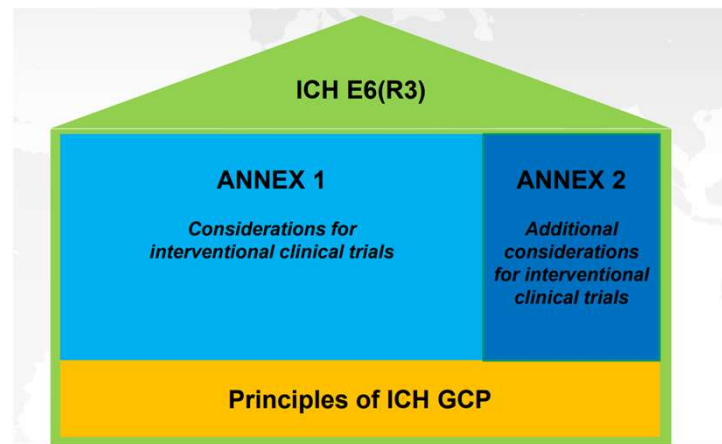
E6(R3)

- I. Introduction
- II. Principles of ICH GCP
- III. Annex 1**
 - 1. IRB/IEC
 - 2. Investigator
 - 3. Sponsor
 - 4. Data Governance - Investigator and Sponsor**
- Appendix A - Investigator's Brochure
- Appendix B - Clinical Trial Protocol and Amendment(s)
- Appendix C - Essential Documents for the Conduct
- Glossary

E6(R3) の構成

■ Annex構成

- Annex 1: 介入試験への実践的適用
 - IRB/IEC
 - Investigator
 - Sponsor
 - Data Governance
- Annex 2: 介入試験を対象とした追加の考慮事項 (多様な設計・データソース)



引用元:

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step%204_Presentation_2025_0123.pdf

E6(R2) から E6(R3) へ -GCP Principle (原則) の再整理-

- R2: 13 Principles
- R3: 11 Principles
- 新たに加わったPrinciple (原則)
 - Risk Proportionality (7)
 - Roles & Responsibilities (10)

原則Ⅰ：倫理的原則

Ⅰ. 臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される規制要件を遵守して実施する必要がある。臨床試験は、試験参加者の権利、安全及び福祉を確保するようにデザインして実施しなければならない。

原則Ⅰ：倫理的原則

R2から継承される基本的考え方：

- 試験参加者の保護(1.1)
 - 試験参加者の権利・安全・福祉を最優先とする
- リスク・ベネフィット評価(1.3)
 - 予想されるリスクと期待される利益を継続的に評価
- 試験参加者への医療ケア (1.5)
 - 試験参加中に適切な医療対応を確保
- 秘密保持(1.6)
 - 個人情報および試験データの機密性を保護

新たに明確化された点：

- 試験目的に適した集団が反映されるよう、意図的かつ公平な参加者選定を行う(1.4)

原則2：インフォームド・コンセント

2. インフォームド・コンセントは試験の倫理的な実施に不可欠な要素である。臨床試験への参加は、自由意思に基づき、試験参加者（又は該当する場合はその法定代理人等）が十分な情報を得て実施される同意のプロセスに基づくべきである。

原則2：インフォームド・コンセント

E6(R3)で明確化された考え方：

■ 未成年者からの Assent 取得(2.1)

- 法的代理人の同意に加え、未成年者本人の理解と意思表示を尊重

■ 明確・簡潔なインフォームドコンセント文書(2.2)

- 試験参加者が理解できる言葉で、必要十分な情報を分かりやすく提供

■ 電子的同意の活用 (2.3)

- テクノロジーを用いた同意取得を認め、試験特性に応じた柔軟な運用を可能とする

原則3：IRB/IECによる審査

3. 臨床試験は、IRB/IECによる独立した審査を受ける必要がある。

原則3：IRB/IECによる審査

- 「定期的審査の頻度」は明示されていない(3.1, 3.2)
 - 年1回などの固定周期ではなく、試験のリスクや状況に応じて柔軟に設定
- リスクに応じた審査 (Risk-based Review)
 - 試験のリスク、試験参加者の負担、プロトコル変更の有無などを踏まえて必要なタイミングで審査を行う
 - R3では「形式的な年次審査」よりも、実質的な継続的監督が重視

原則4：科学的妥当性

4. 臨床試験は、その意図した目的に対して科学的に妥当であり、また適切かつ最新の科学的知識及びアプローチに基づくべきである。

原則4：科学的妥当性

臨床試験の科学的基盤：

■ 最新知見の反映(4.2)

- 治験薬・介入・対象疾患に関する現時点での科学的知識に基づいて試験を設計

■ 定期的なサイエンティフィックレビュー(4.3)

- 試験実施中も、科学的妥当性を継続的に評価

■ 必要に応じた改訂(4.3)

- 新たな知見や状況変化を踏まえ、プロトコールやICFの修正を検討

原則5：適格な人材

5. 臨床試験のデザイン及び実施は、適格な者が行うべきである。

原則5：適格な人材

■ 教育・研修・経験による適格性（5.1）

- 試験に関与するすべての人材は、役割に応じた知識・技能・経験を有している必要がある

■ 役割に応じた責任の理解

- 各担当者が、自身の役割と責任を理解した上で業務を遂行することが求められる

原則6：品質を組み込む (Built-in Quality)

6. 品質は、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組み込まれるべきである。

原則6：品質を組み込む (Built-in-Quality)

■ 品質とは目的への適合性(6.1)

- 試験目的に対し、必要なデータ信頼性と試験参加者の保護を満たすこと

■ CTQ (品質に直結する要素) を事前に特定 (6.2)

- 安全性・主要評価項目など、品質に影響する領域を明確化

■ 重大な不遵守を予防する仕組みを設計(6.3)

- 予防・検出・是正・再発防止を、プロセスに組み込む

原則7：リスクに比例した対応 (Risk Proportionality)

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釣り合った方法で実施されるべきであり、試験参加者及び試験実施責任者に不必要な負担をかけないようにすべきである。

原則7:リスクに比例した対応 (Risk Proportionality)

■ リスクに応じた最適設計(7.1)

- リスクとデータ重要性に見合ったプロセスを選択する

■ 追加リスクに着目(7.2)

- 通常診療を超えるリスクを中心に評価する

■ CTQ (重要品質要因) 中心の管理(7.3)

- 主要評価項目・安全性など、品質に直結する領域を重視して管理

■ シンプルで実行可能な運営(7.4)

- 不要な複雑さを排除して効率的に運営する

原則8：プロトコール

8. 臨床試験は、明確かつ簡潔で、科学的根拠に基づき運用上実施可能なプロトコールに記述されるべきである。

原則8：プロトコール

■ 明確・簡潔・実行可能な設計(8.1)

- 科学的に妥当で、現場で無理なく実施できる内容とする

■ 科学的妥当性の担保(8.2)

- 研究目的・評価項目・解析方法が一貫した設計であること

■ 試験関連文書全体への適用(8.3)

- 同じ考え方を、プロトコール以外の文書にも展開する
 - 解析計画書
 - データマネジメント計画書
 - モニタリング計画書

原則9：結果の信頼性

9. 臨床試験は信頼できる結果を創出すべきである。

原則9：結果の信頼性

- 目的適合かつリスクに応じたデータ管理(9.2)
 - データ収集・管理・解析の方法を、目的とリスクに合わせて設計する
- 登録・結果公開の透明性(9.6)
 - 試験登録と主要結果の公開を適切に行い、透明性を確保する
- 試験参加者への結果共有の検討(9.6)
 - 倫理的観点から、試験参加者への結果共有を検討する

原則10：役割と責任

10. 臨床試験における役割と責任は明確であり、適切に文書化されるべきである。

原則10:役割と責任

- 委譲しても最終責任は残る(10.1)
 - スポンサーもInvestigatorも、委譲後も最終的な責任を保持する
- 契約・合意書で役割を明確化(10.2)
 - 関与する第三者を含め、役割・責任を文書で定義する
- 委譲業務への適切な監督(10.3)
 - 委託先・支援部署・外部機関に対し、適切な 監督(oversight) を行う

原則ⅠⅠ：Good Manufacturing Practice

ⅠⅠ．臨床試験で使用する治験薬は、適用される医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に従って製造され、製品規格及びプロトコールに従って管理されなければならない。

原則Ⅱ：Good Manufacturing Practice

- 治験薬の品質・安定性の確保（Ⅱ.1－Ⅱ.3）
 - 製造・保管・供給を通じて、品質と安定性を適切に維持する
- 盲検と割付管理の保持（Ⅱ.4）
 - ブラインドが保たれ、割付が適切に管理される仕組みを整備する

Key Term①: Critical to Quality (CTQ) Factors

■ 品質に重大な影響を与える要因

- 試験の安全や、主要評価項目など、試験の品質を左右する重要な領域

■ 品質設計・管理の出発点となる要素

- Quality by Design や RBQM を考える際の判断の起点・基盤となる要素



Key Term②：Quality by Design (QbD)

- 設計段階から品質を組み込む考え方
 - 品質を事後的に確認するのではなく、試験設計の段階から組込む
- CTQ因子を起点とした予防的管理
 - 品質に直結する要因を特定し、リスクを事前に評価・管理する
- 効率化と信頼性向上を両立
 - 不要な複雑さを避けながら、リスク低減とデータ信頼性を高める
- 品質マネジメントの根幹概念
 - ICH E6(R3) における品質管理の中心となる考え方



Key Term③ : Fit for Purpose

■ 試験の目的に適した設計・運用

- 目的達成に必要なレベルの品質・手順・仕組みを備えること

■ 適切なシステム・文書・人材・資源を整備

- 試験に必要な機能を“ちょうどよく”満たす体制を構築する

■ 「過不足なく」が品質の鍵

- 重要な領域には十分に対応し、不要な複雑さや過剰管理は排除する



Key Term ④ : Proportionality

- リスクと重要性に比例した運用
 - 試験のリスク・データ重要度に応じて、必要な対応レベルを調整する
- 過剰管理を避け、合理的に設計
 - 不必要な複雑さや負担を減らし、重要な領域にリソースを集中する
- 原則7を支える中核概念
 - リスクプロポーションナルな試験運営の基盤となる考え方



Key Term⑤ : Risk-based Quality Management (RBQM)

- 試験全体を通じたリスク基盤の品質管理
 - 重要リスクを体系的に把握し、品質確保に向けて一貫して管理する
- リスクの特定・評価・低減のプロセス
 - 発生可能性と影響度を評価し、適切な対策でリスクを抑制する
- QTL (品質許容範囲) を含む管理手法
- 重要指標に許容範囲を設定し、逸脱時に迅速な対応につなげる
- CTQ因子の逸脱を早期に検知
 - 品質に直結する領域の変化をモニタリングし、問題を早期に発見する



Take Home Message

E6(R3) の全体像のまとめ:

- 複雑化する臨床試験への実務的アップデート
- 品質・リスク・データガバナンスを中心に再構築
- 試験参加者の保護とデータ信頼性の両立を強化
- 現場で使える、実践的で柔軟なGCPへ進化