

ICH E6 (R2) GCP Essential GCP Training



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital



一般社団法人 日本臨床試験学会
Japan Society of Clinical Trials and Research

ICH-E6(R2)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

UPDATE

R2 (Revision 2)

E6(R1)誕生から約20年が経過し、現状に合わせた内容へのアップデートが必要

改訂となった背景

- ✎ 開発拠点・規模の拡大に伴う開発コストの増加
- ✎ 品質に関する考え方の変化(新たな概念)
- ✎ 技術革新(特にIT発達による電磁的記録の活用)
- ✎ 業務分担の複雑化(外部委託の活用)

✎ 効率化の必要性

- 品質マネジメントに係る考え方(特に**リスクベースアプローチ**)の整理
- モニタリングに係る考え方(**リスクベースモニタリング**、中央モニタリング等)の整理

✎ 技術革新・業務の複雑化への対応

- 既存概念(電子システム・原資料、必須文書管理、委託業務の監督責任、等)における要件の明確化

ICH-E6(R2)の改訂

改訂≠規制の強化ではない 被験者保護・治験結果の信頼性の確保

補遺項目	医療機関の対応	考え方
品質マネジメント	<ul style="list-style-type: none"> 品質マネジメントシステムの導入 不必要な複雑さ、手順、データ収集をさける リスクベースアプローチ(RBA)を用いる 	効率化への取り組み ・新たな考え方の導入(リスクベースアプローチなど)
モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> リスクベースモニタリング(RBM)の導入で新たな作業は発生しない *ただし、医療機関の品質はモニタリング方法に関わらず高品質(=低リスク)であることが必要 	
データの信頼性	<ul style="list-style-type: none"> ALCOAC 電子システムの信頼性 	技術革新や複雑化への対応 ・既存概念における考え方の明確化
委託業務	<ul style="list-style-type: none"> 責任の所在の明確化 	
必須文書	<ul style="list-style-type: none"> 文書の特定、検索などができるシステム 症例報告書データを治験責任医師が管理責任を保持、常にアクセス可能であること 医療機関の必須文書などについては、医療機関が管理権限を有すること 	

[第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議シンポジウム3スライド(小林典子)一部改変]

補遺項目の改訂方針

既存のICH-GCP(R1)本文には手を加えず、
補遺(Addendum)を追記

4.2.3 The investigator should have available an adequate number of adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial safely.

挿入形式のイメージ

4.2.4 The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

ADDENDUM ← **Addendum部分が明確に分かる形で挿入**

4.2.5 The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site.

4.2.6 If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.

補遺項目

章	条文
INTRODUCTION	本改訂の背景や他のICHガイドラインも読むべきこと、そして、本ガイドラインがEU、日本、米国、カナダ及びスイスにおいて、これらの地域の規制当局による臨床研究から得られたデータの相互受け入れを促進する統一基準であること、E6(R1)とE6(R2)補遺の条文間での全ての矛盾は、E6(R2)補遺が優先されることが記載されている。
1. GLOSSARY	<p><u>1.63 Certified Copy</u> [新定義]</p> <p><u>1.64 Monitoring Plan</u> [新定義]</p> <p><u>1.65 Validation of computerized systems</u> [新定義]</p>
2. PRINCIPLES	<p><u>2.10</u> [情報の取扱い等に関する原則が記録媒体に関わらず全ての適用される旨の追記]</p> <p><u>2.13</u> [臨床研究は被験者保護及び研究結果の信頼性の保証に焦点を当てることの追記]</p>
4. INVESTIGATOR	<p><u>4.2.5</u> [Investigatorの施設内業務における監督責任]</p> <p><u>4.2.6</u> [Investigator/Institutionによる委託先/業務の信頼性の確保]</p> <p><u>4.9.0</u> [Investigator/Institutionによる原資料/記録/データの保持(ALCOAC、監査証跡等)]</p>
5. SPONSOR	<p><u>5.0</u> [品質マネジメント(リスクベースアプローチなど)]</p> <p><u>5.2.1</u> [Sponsorによる委託/再委託業務の監督責任]</p> <p><u>5.5.3</u> [電子データシステムの利用(バリデーション、SOP、データの信頼性など)]</p> <p><u>5.18.3</u> [モニタリング(リスクベースドアプローチなど)]</p> <p><u>5.18.6</u> [モニタリング結果の報告]</p> <p><u>5.18.7</u> [モニタリングプラン]</p> <p><u>5.20.1</u> [不遵守発見時の対応]</p>
8. ESSENTIAL DOCUMENTS	<p><u>8.1</u> [Sponsor及びInvestigator/Institutionによる必須文書等に関する要件の追加(リスト、管理方法・権限等)]</p>

Trainingの内容

- ICHとは
- 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(ICH GCP 1.24)
- 用語の定義
 - Investigator(ICH GCP 1.34)
 - Subinvestigator(ICH GCP 1.56)
 - Sponsor(ICH GCP 1.53)
- ICH GCPの原則(ICH GCP 2.1~2.13)
- Investigator(ICH GCP 4.1~4.13)
- Quality Management(ICH GCP 5.0)

資料全体の用語につきまして、一般的使用等を考慮し「英語」と「日本語」が混在しておりますことを予めご理解ください。また、local authorityは規制当局としておりますが、テストではlocal authorityのままとしております。

ICHとは？

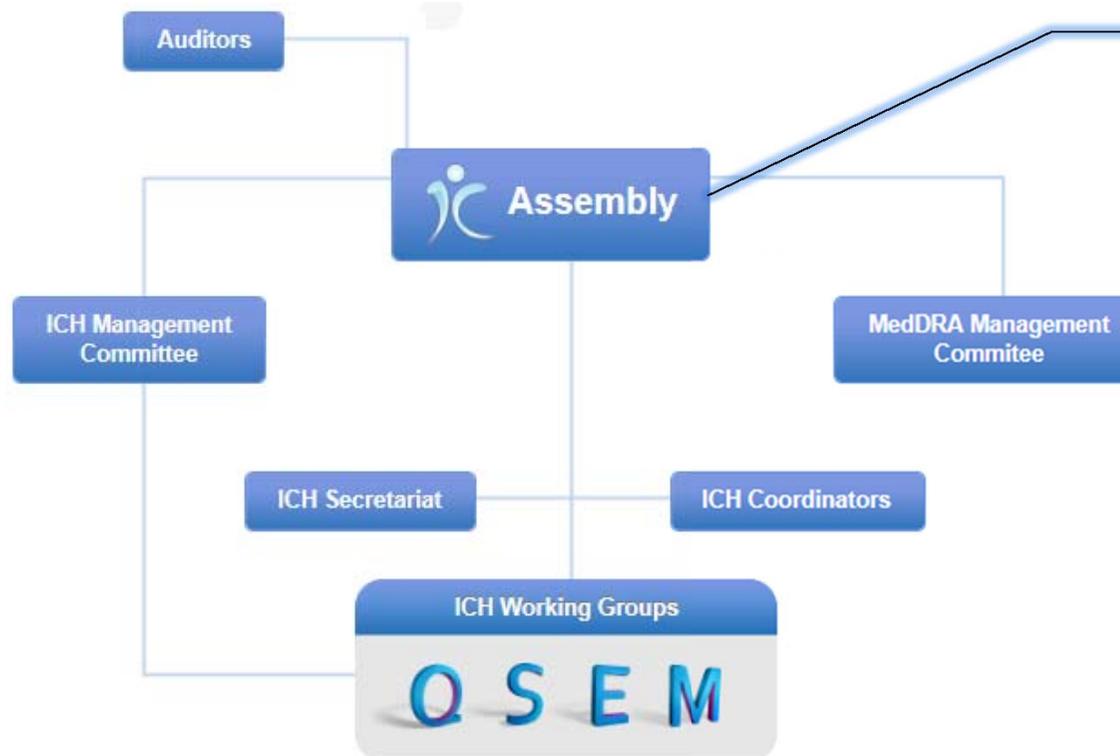
- **医薬品規制調和国際会議**

- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

目的:

各地域の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、薬品の非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてより良い医薬品をより早く患者のもとへ届ける。

Organization of ICH



<http://www.ich.org/fileadmin/templates/img/branches2016.png>

《メンバー(14団体)》

常任規制当局メンバー

厚生労働省・医薬品医療機器総合機構 (MHLW/PMDA, Japan)

米国医薬品食品庁 (FDA, US)

欧州委員会・欧州医薬品庁 (EC/EMA, Europe)

スイスメディック (Swissmedic, Switzerland)

ヘルスカナダ (Health Canada, Canada)

常任産業界メンバー

日本製薬工業協会 (JPMA)

米国研究製薬工業協会 (PhRMA)

欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

規制当局メンバー

ブラジル国家衛生監督庁 (ANVISA, Brazil)

中国国家食品薬品監督管理総局 (CFDA, China)

韓国食品医薬品安全処 (MFDS, Republic of Korea)

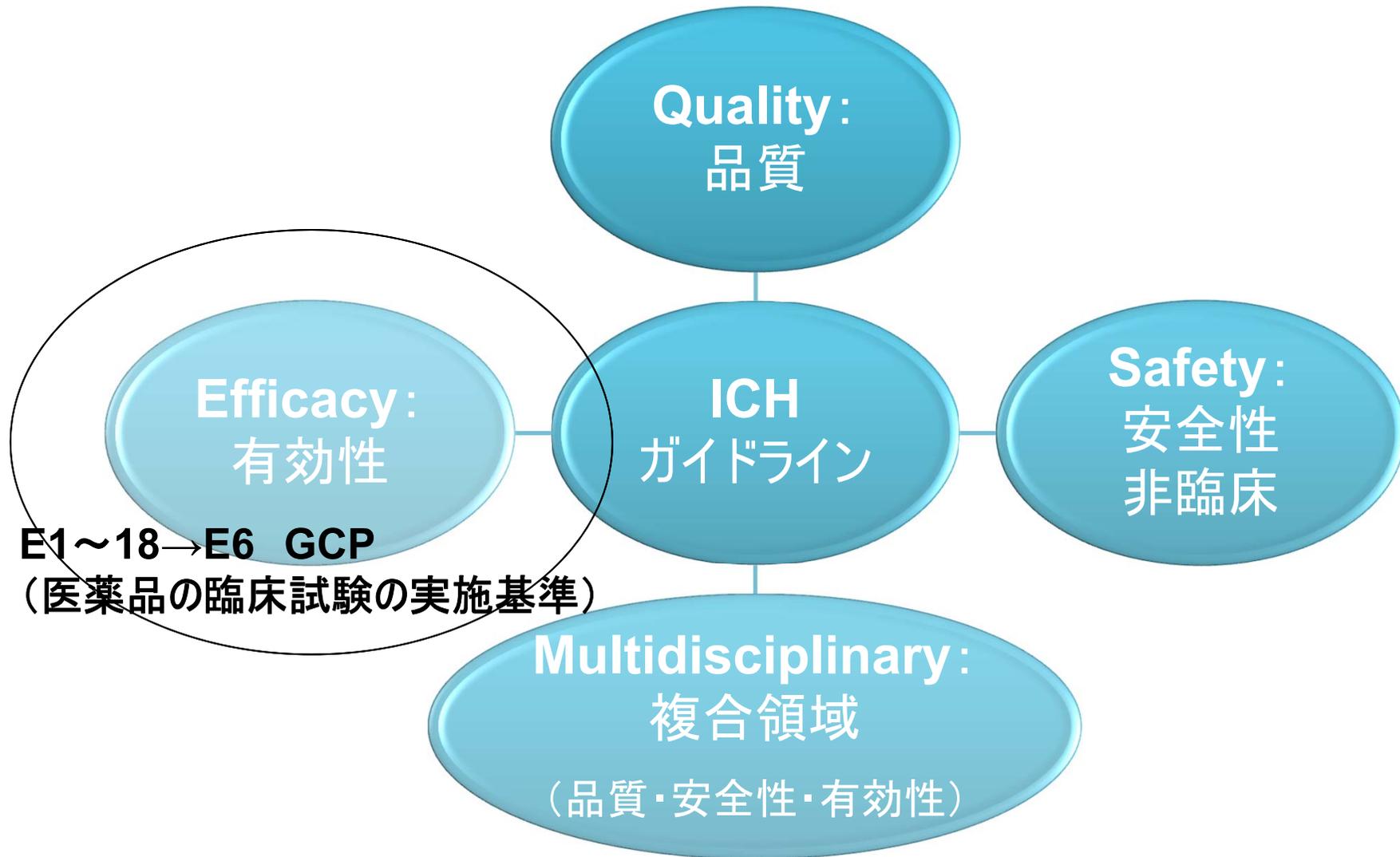
業界団体メンバー

バイオテクノロジーイノベーション協会 (BIO)

国際ジェネリック・バイオミラー医薬品協会 (IGBA)

世界セルフメディケーション協会 (WSMI)

ICHガイドライン



Version 2.0(11/Oct/2017)

10

医薬品の臨床試験の実施に関する基準

1.24 Good Clinical Practice (GCP)

- **Clinical trial**の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告に関する基準
- データ及び報告された結果の信頼性及び正確性並びに被験者の人権、人格の統合性及び秘密の保護についての保証を与えるもの

 1.24 A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of Clinical trials that provides assurance that the data and reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.

Investigator

1.34 Investigator

■ Trial siteにおいてClinical trialの実施に関して責任を有する個人

J-GCP第2条: 医師/歯科医師となっている
ICH-GCP: 医師/歯科医師に限定されていない
※4.1.1で規制要件で示された資格要件を有すること

■ Trial siteにおいて、trialが複数の者から成るチームにより実施される場合には、Investigatorは責任のあるチームリーダーであり、Principal Investigatorともよばれる。

1.34 A person responsible for the conduct of the Clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator. See also Subinvestigator.

Subinvestigator

1.56 Subinvestigator

- **Clinical trial**チームのメンバーで、**Investigator**によって**指名・監督**され、**Trial site**で、**trial**に係わる**重要な業務**及び(又は)**重要な決定を行う者**

e.g., associates, residents, research fellows

 1.56 Any individual member of the Clinical trial team designated and supervised by the investigator at a trial site to perform critical trial-related procedures and/or to make important trial-related decisions (e.g., associates, residents, research fellows). See also Investigator.

Sponsor

1.53 Sponsor

- **Clinical trial**の発案、運営及び(又は)資金に責任を負う個人、会社、研究機関又は団体

 1.53 An individual, company, institution, or organization that takes responsibility for the initiation, management, and/or financing of a clinical trial.

ICH GCPの原則

THE PRINCIPLES OF ICH GCP

- **Clinical trial**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行われなければならない
- **Clinical trial**を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予期される危険及び不便とを比較考量するものとする
- 期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、**Clinical trial**を開始し継続すべきである。

📌 2.1 Clinical trials should be conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that are consistent with GCP and the applicable regulatory requirement(s).

📌 2.2 Before a trial is initiated, foreseeable risks and inconveniences should be weighed against the anticipated benefit for the individual trial subject and society. A trial should be initiated and continued only if the anticipated benefits justify the risks.

ICH GCPの原則

THE PRINCIPLES OF ICH GCP

- 被験者の人権、安全及び福祉に対する配慮が最も重要であり、科学的、社会的利益よりも優先されるべきである
- **Clinical trial**の実施するための **Investigational Products**の十分な非臨床及び臨床試験に関する情報が得られていなければならない
- **Clinical trial**は科学的に妥当でなければならず、**Protocol**にその内容が明確かつ詳細に記載されていなければならない

📎 2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

📎 2.4 The available nonclinical and clinical information on an investigational product should be adequate to support the proposed clinical trial.

📎 2.5 Clinical trials should be scientifically sound, and described in a clear, detailed protocol.

ICH GCPの原則

THE PRINCIPLES OF ICH GCP

- **Clinical trial**は、**Institutional Review Board(IRB)/Independent Ethics Committee(IEC)***が事前に承認した**Protocol**を遵守して実施しなければならない

※日本ではIRBが一般的なため、本テキストではIRBと表示する。

- 被験者に対する医療及び被験者のためになされた**医療上の決定に関する責任は、医師又は歯科医師が常に負うべきである**
- **Clinical trial**を実施する者は、**その教育、訓練及び経験により、その業務を十分に遂行しうる要件を満たしていなければならない**

例えば、Training受講時のCertificate(受講証)やTraining logで証明する。

📎 2.6 A trial should be conducted in compliance with the protocol that has received prior institutional review board (IRB)/independent ethics committee (IEC) approval/favorable opinion.

📎 2.7 The medical care given to, and medical decisions made on behalf of, subjects should always be the responsibility of a qualified physician or, when appropriate, of a qualified dentist.

📎 2.8 Each individual involved in conducting a trial should be qualified by education, training, and experience to perform his or her respective task(s).

ICH GCPの原則

THE PRINCIPLES OF ICH GCP

- 全ての被験者から、**Clinical trial**に参加する前に、**自由意思**による**Informed consent**を得なければならない
- **Clinical trial**に関する**全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取り扱い及び保存しなければならない**。この原則は、記録媒体の種類にかかわらず、本ガイドライン中のすべての記録に対して適用される
- 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、適用される規制要件に従って、**被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護しなければならない**

📎 2.9 Freely given informed consent should be obtained from every subject prior to clinical trial participation.

📎 2.10 All clinical trial information should be recorded, handled, and stored in a way that allows its accurate reporting, interpretation, and verification.

ADDENDUM

This principle applies to all records referenced in this guideline, irrespective of the type of media used.

📎 2.11 The confidentiality of records that could identify subjects should be protected, respecting the privacy and confidentiality rules in accordance with the applicable regulatory requirement(s).

ICH GCPの原則

THE PRINCIPLES OF ICH GCP

- **Investigational Products**の製造、取扱い及び保存は、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)を遵守して行うものとする
Investigational Productsは承認されたProtocolを遵守して使用するものとする
- **Clinical trial**のあらゆる局面の質を確保するための手順を示したシステムが、運用されなければならない。**Clinical trial**の観点においては、被験者保護および試験結果の信頼性を保証することを焦点とすべきである。

✎ 2.12 Investigational products should be manufactured, handled, and stored in accordance with applicable good manufacturing practice (GMP). They should be used in accordance with the approved protocol.

✎ 2.13 Systems with procedures that assure the quality of every aspect of the trial should be implemented.

ADDENDUM

Aspects of the trial that are essential to ensure human subject protection and reliability of trial results should be the focus of such systems.

Investigator

4.1 Investigator's Qualifications and Agreements

- 教育、訓練及び経験から、**Clinical trial**を適正に実施する責任を負えるだけの能力を有し、また適用される規制要件において求められる全ての資格要件を満たしていなければならない。さらに、最新の履歴書及び(又は)**Sponsor**、**IRB**及び(又は)規制当局により要求されるその他の適切な文書によってこのことを証明しなければならない。



5.6 研究責任者の選定

5.6.1 Sponsorは、Investigator/Institutionを選定する責任を負う。各研究責任者は、訓練と経験により当該研究を適切に実施し得る要件を満たし、十分な資源を有していなければならない。他施設共同研究において、臨床研究調整委員会の設置及び(又は)臨床研究調整研究者の選定が行われる場合には、それらの設置及び(又は)選定はSponsorの責務である。

Investigator

4.1 Investigator's Qualifications and Agreements

- **Protocol**、最新の**Investigator's brochure(IB)**、製品情報及び**Sponsor**が提供するその他の情報に記載されている、**Investigational Products**の適切な使用法に十分精通していなければならない。
- GCP及び適用される規制要件を熟知し、これを遵守しなければならない。
- **Investigator/Institution**は、**Sponsor**によるモニタリング及び監査並びに規制当局による査察を受け入れなければならない。

5.6 研究責任者の選定

5.6.2 Sponsorは、Investigator/Institutionと研究実施の合意をする前に、Investigator/InstitutionにProtocol及び最新のIBを提供し、Investigator/Institutionが提供されたProtocol及びその他の情報を検討するのに十分な時間を与えなければならない。

✓ **Sponsor**から**Protocol**・**IB**・その他必要な情報及び資料を入手し、内容について十分検討・協議する

✓ **GCP training**を受けてから**Investigator**の責務を熟知し**trial**に参加すること

Investigator

4.1 Investigator's Qualifications and Agreements

- **Clinical trial**の業務の重要な部分を適切な資格を有する者に分担させた場合、そのリストを保存するものとする。

Site Signature and Delegation of Responsibilities Log 

Protocol / Study Number:		Sponsor Name:	
Principal Investigator Name:		Site Number:	
Site Name (if applicable)			

***THIS FORM IS TO BE COMPLETED BY ALL PERSONNEL INVOLVED IN THE STUDY AFTER RECEIVING PROPER STUDY TRAINING AND PRIOR TO TAKING PART IN ANY STUDY ACTIVITIES**

Principal Investigator (PI)
By signing, I confirm/acknowledge that the tasks listed below will only be delegated to appropriately trained, skilled and qualified staff. I will remain responsible for the overall study conduct and reported data and I will ensure study oversight. All associates, colleagues, and employees assisting in the conduct of the study are informed about their obligations, and have not performed any study tasks prior to appropriate delegation and completion of appropriate training. Mechanisms are in place to ensure that site staff receives the appropriate information and training throughout the study and that a 2-way communication channel exists between staff and self. Any changes in staff or delegation in staff will be recorded in a timely manner.

Name	Principal Investigator's Signature	Initials	Start (dd/mmm/yyyy)	End (dd/mmm/yyyy) <small>(complete only if prior to end of study)</small>

Site Staff

Name	Signature	Initials	Study Role	Key Study Task(s) <small>(choose from list below)</small>	Start (dd/mmm/yyyy)	End (dd/mmm/yyyy) <small>(complete only if prior to end of study)</small>	PI Initials & Date (dd/mmm/yyyy)

www.transceleratebiopharmainc.com Delegation of Responsibility Form v 3.0 August 13, 2014 Page 1 of 4

Site Staff:

- Name
- Signature
- Initials
- Study Role
- Key Study Task
- Start and End date
- PI Initials & Date

参考: Site Signature and Delegation of Responsibilities Log (TransCelerate's template)

Investigator

4.2 Adequate Resources

- 合意された募集期間内に必要数の適格な被験者を集めることが可能であることを(例えば、過去の実績により)証明できなければならない。
- 合意された期間内に**Clinical trial**を適正に実施・終了するに足る時間を有していなければならない。
- **Clinical trial**を適正かつ安全に実施するため、**Clinical trial**の予定期間中に十分な数の適切なスタッフを確保でき、また適切な設備を利用できなければならない。

無理はしない!

既に契約している競合する試験とのタイミングや実施体制などから予定通りにClinical trialを実施・終了できるかどうか検討しなくてはいけない。

Investigator

4.2 Adequate Resources

- 全ての**Clinical trial** スタッフに、**Protocol**、**Investigational Products** 及び各人の業務について十分な情報を与えなければならない。

- **Institution**において研究実施に責務及び機能を委託した場合、その全ての個人又は組織を監督する責任がある。
- **Clinical trial**に係る責務及び機能を遂行するサービスを受けている個人または団体がある場合、**Investigator/Institution**は、この個人又は団体が受諾している責務及び機能を遂行する資格があること、及び実施した業務及び作成されたデータの完全性を確認する手順を定め、実施しなければならない。



Investigator

4.3 Medical Care of Trial Subjects

- 医師(又は歯科医師)の資格を持った者が**Clinical trial**に関連する医学(又は歯学)的な全ての判断に関する責任を負うものとする。
- **Investigator/Institution**は、被験者の**Clinical trial**の参加期間中及びその後を通じ、**Clinical trial**に関連した臨床上問題となる臨床検査値異常等の全ての有害事象に対して、十分な医療が被験者に提供されることを保証するものとする。
Investigator/Institutionは、併発症に対する医療が必要となったことを知った場合には、被験者にその旨を伝えなければならない。

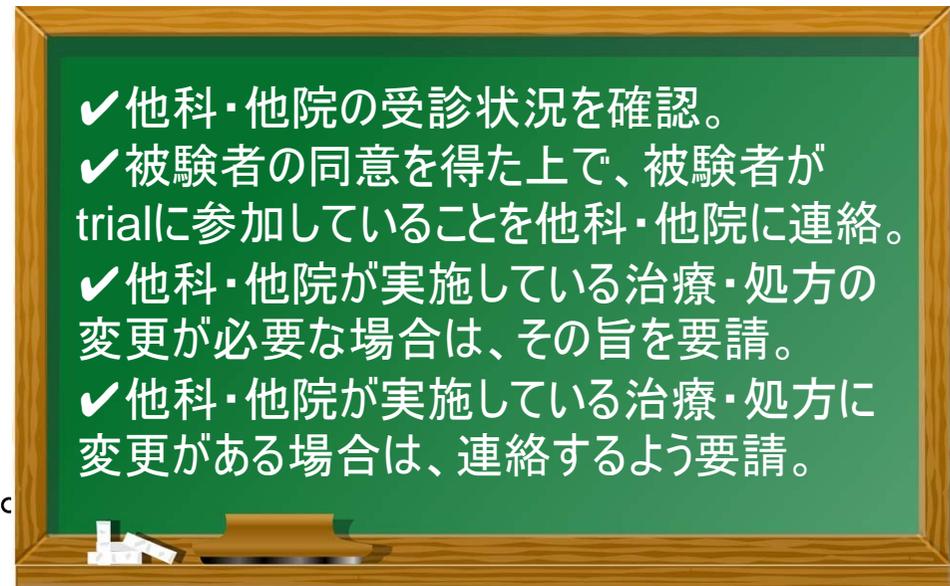
Investigator

4.3 Medical Care of Trial Subjects

- 被験者に主治医がいる場合には、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の**Clinical trial**の参加について知らせることが望ましい。

J-GCP第45条:被験者が他の医師により治療を受けている場合には、被験者の同意の下に、被験者が治験に参加する旨を当該他の医師に通知しなければならない。

- 被験者には**Clinical trial**の途中で参加を取り止める理由を明らかにする義務はないが、被験者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払うべきである。



Investigator

4.4 Communication with IRB/IEC

- **Investigator/Institution**は、**Clinical trial**開始前に、**Protocol**、**Informed consent form**(及びその最新版)及びその他の被験者への説明文書並びに被験者の募集手順(広告等)について、**IRB**から、日付入り承認文書を得なければならない。
- **Investigator/Institution**は、**IRB**に提出する申請書類の一部として、最新の**IB**を提出する。**Clinical trial**中に**IB**の改訂がなされた場合には、**Investigator/Institution**は、最新の**IB**を**IRB**に提出しなければならない。
- **Investigator/Institution**は、**Clinical trial**期間を通じ、**IRB**の審査の対象となる書類を全て提出するものとする。

Investigator

4.5 Compliance with Protocol

- **Investigator/Institution**は、**Sponsor**が同意し、必要な場合には**The local Regulatory Authority**が同意し、**IRB**が承認した**Protocol**を遵守して**Clinical trial**を実施しなければならない。**Investigator/Institution**と**Sponsor**は、この合意を確認するために、**Protocol**又はこれに代わる契約書に署名するものとする。
- **Protocol**の改訂に関して、**Sponsor**の同意及び**IRB**の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、**Protocol**からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、その変更が被験者の緊急の危険を回避するためのものである場合又は**Clinical trial**の事務的事項(モニターの変更、電話番号の変更など)のみに関するものである場合は、この限りではない。
- **Investigator**又はその指名した者は、承認された**Protocol**から逸脱した行為を全て記録し、その理由等を説明しなければならない。

Investigator

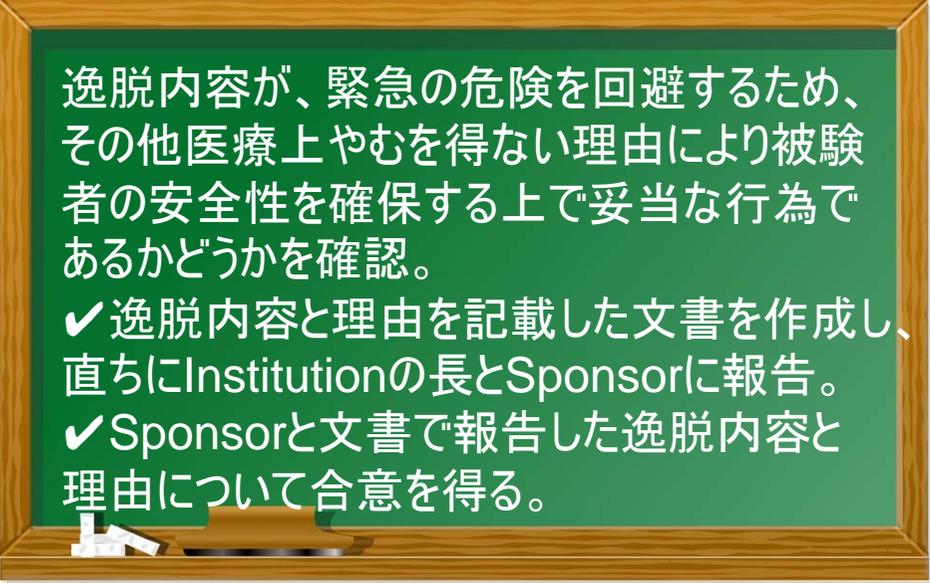
4.5 Compliance with Protocol

- **Investigator**は、被験者の緊急の危険を回避するために、**IRB**の事前の承認なしに**Protocol**からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、逸脱又は変更の内容及び理由並びに**Protocol**の改訂案(適切な場合)を可能な限り早急に

(a)**IRB**に提出し、その承認を得、

(b)**Sponsor**に提出し、その同意を得、かつ

(c)要求される場合には規制当局に提出しなければならない。



逸脱内容が、緊急の危険を回避するため、その他医療上やむを得ない理由により被験者の安全性を確保する上で妥当な行為であるかどうかを確認。

✓逸脱内容と理由を記載した文書を作成し、直ちにInstitutionの長とSponsorに報告。

✓Sponsorと文書で報告した逸脱内容と理由について合意を得る。

Investigator

4.6 Investigational Product(s)

- **Institution**における**Investigational Products**の管理責任は、**Investigator/Institution**が負うものとする。
- 許容されるか又は要求される場合は、**Investigator/Institution**は、**Institution**における**Investigational Products**の管理責任の一部又は全部を適切な薬剤師又は**Investigator/Institution**の監督下にある適当な者に委任することができる。

J-GCP第39条: 治験薬の管理責任者は 実施医療機関の長となっている。

Investigator

4.6 Investigational Product(s)

- **Investigator/Institution**及び(又は)薬剤師又は**Investigator/Institution**が指名した適当な者は、**Investigational Products**の**Institution**への配送、同施設での 在庫、被験者毎の使用状況及び未使用**Investigational Products**の**Sponsor**への返却又はそれに代わる処分に関して、記録を保存するものとする。これらの記録には、日付、数量、ロット/通し番号、使用期限(適用される場合)並びに**Investigational Products**及び被験者のコード番号を含むものとする。**Investigator**は、**Protocol**に規定された量の**Investigational Products**が被験者に交付され、また**Sponsor**から受領した全ての**Investigational Products**の数量が正しく管理されたことを証明する記録を保存するものとする。

治験薬の交付については、J-GCPでは契約締結前の交付を禁止しているが、ICH-GCPでは、全ての必要とされる文書(例えばIRB、当局による承認)を得るまでは交付してはならないとされている。

J-GCP第39条: 治験薬の管理記録の保存の責務は実施医療機関の長となっている。

Investigator

4.6 Investigational Product(s)

- **Investigational Products**は、**Sponsor**の定めるところにより、また適用される規制要件を遵守して保管されねばならない。
- **Investigator**は、**Investigational Products**が承認された**Protocol**を遵守した方法でのみ使用されることを保証しなければならない。
- **Investigator**又は**Investigator/Institution**の指名した者は、**Investigational Products**の正しい使用法を各被験者に説明し、**Clinical trial**にとって適切な間隔で、各被験者が指示を守っているか否かを確認するものとする。

Investigator

4.7 Randomization Procedures and Unblinding

- 無作為割り付けの手順が規定されている場合にはこれに従い、キーコードが**Protocol**を遵守した方法でのみ開封されることを保証する。盲検法による**Clinical trial**において予定よりも早い段階での開封(事故による開封、重篤な有害事象のための開封など)を行った時は、これを速やかに文書に記録し、その理由を**Sponsor**に説明しなければならない。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- **Informed consent**を取得し、これを文書化する際には、適用される規制要件、GCP及びヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守するものとする。**Clinical trial**の開始前に、同意文書及びその他の被験者への説明文書に関し**IRB**の承認を得なければならない。
- 被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報が得られた場合には、同意文書及びその他の被験者への説明文書を改訂し、予め**IRB**の承認を得るものとする。**Clinical trial**に継続して参加するか否かについての被験者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、これに関して、被験者又はその法定代理人等に時宜を得て知らせなければならない。このような情報の伝達については文書に記録するものとする。

J-GCP第9条：治験の依頼をしようとするものは、治験責任医師となるべき者に対して、第50条第1項の規定により説明を行うために用いられる文書（以下、「説明文書」という。）の作成を依頼しなければならない。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- **Investigator**又は**Clinical trial**スタッフは、**Clinical trial**への参加又は参加の継続に関し、被験者に強制したり又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- 同意文書を含め、**Clinical trial**に関する口頭及び文書による情報には、被験者又はその法定代理人等に法的権利を放棄させるか又はそれを疑わせる語句、或いは**Investigator**、**Institution**、**Sponsor**又はそれらの代理人の過失責任を免除するか又はそれを疑わせる語句を含んではならない。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- **Investigator**又はその指名する者は、被験者に対して、又は被験者本人が**Informed consent**を行うことができない場合には法定代理人等に対して、**IRB**によって承認された説明文書の内容も含めて、**Clinical trial**のあらゆる角度について十分説明するものとする。
- 同意文書を含め、**Clinical trial**に関する口頭及び文書による情報は、被験者又はその法定代理人等並びに、適切な場合には公正な立会人が理解可能で、できるだけ非専門的な言語によるものでなければならない。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- **Investigator**又はその指名する者は、Informed consentを取得する前に、被験者又はその法定代理人等に対して、彼らが**Clinical trial**の詳細について質問する機会と、**Clinical trial**に参加するか否かを決断するのに十分な時間を与えなければならない。**Investigator**又はその指名する者は、被験者又はその法定代理人等が満足するように、**Clinical trial**に関する全ての質問に答えなければならない。

ICH-GCP: 同意取得の実施はInvestigatorまたはその指名する者が実施
J-GCP第50条: 治験責任医師または治験分担医師が実施

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- 被験者が**Clinical trial**に参加する前に、被験者又はその法定代理人等及び**Informed consent**取得のための説明をした者が同意文書に署名し、各自日付を記入するものとする。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- 被験者又はその法定代理人等が説明文書を読むことができない場合には、公正な立会人が**Informed consent**の説明の全過程に立ち会わなければならない。被験者又はその法定代理人等に対して、同意文書及びその他の被験者への説明文書の内容が渡され、その内容が読み上げられ、説明され、被験者又はその法定代理人等が被験者の**Clinical trial**への参加に口頭で同意し、さらに被験者（可能な場合）又はその法定代理人等が同意文書に署名し、自ら日付を記入した後に、立会人も署名し、自ら日付の記入を行う。同意文書に署名することにより、立会人は、同意文書及びその他の説明文書中の情報が、被験者又はその法定代理人等に対して正確に説明され、被験者又はその法定代理人等により明らかに理解され、**Informed consent**が被験者又はその法定代理人等の自由意志により与えられたものであることを証明する。

IRBの責務: 全ての被験者の権利、安全及び福祉を保護しなければならない。社会的に弱い立場にある者を被験者とする可能性のある試験には特に注意を払う必要がある。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

	公正な立会人	法定代理人等
必要な場合	被験者またはその法定代理人が同意説明文書を読めない場合	被験者本人が幼児、認知症等で同意能力がなくInformed Consentができない場合
誰が	trialの実施から独立し、trial関係者から不当に影響を受けない人	適応される法律によって認められている個人、法人またはその他の団体
何をするか	Informed Consentの過程に立ち会い、被験者又は法定代理人に提供された文書を読む	被験者に代って同意する
被験者の同意	被験者の同意は必ず取得、立会人が被験者にかわって同意することは不可	

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- Informed consentの説明並びに同意文書及びその他の被験者への説明文書には、次の事項に関する説明が含まれていなければならない。

(a) Trialが研究を伴うこと

(b) Trialの目的

(c) Trialの処置内容及びそれぞれの処置に無作為に割り付けられる確率

(d) 全ての侵襲的操作を含む、定められたtrial の手順

(e) 被験者の責任

(f) Trialの実験的な側面

(g) 予期される危険または不便

(h) 予期される利益

(i) Trialに参加しない場合の治療法

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

(j)健康被害補償

(k)被験者への支払い

(l)被験者の費用負担

(m)自由意思による同意と同意撤回の自由

(n)医療記録の閲覧とプライバシーの保護

(o)結果の公表とプライバシーの保護

(p)新たに得られた情報の提供

(q)相談窓口・連絡先

(r)中止理由

(s)Trial参加予定期間

(t)Trial参加予定者数

J-GCP第51条:これらの項目のほか治験審査委員会の種類等や治験責任医師の氏名、職名、連絡先を求めている。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- 被験者又はその法定代理人等は、**Clinical trial**に参加する前に、署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の被験者への説明文書を受け取るものとする。被験者が**Clinical trial**に参加している間、被験者又はその法定代理人等は、署名され、日付の記入された最新の同意文書の写し及び被験者への説明文書の改訂版を受け取るものとする。
- (治療的又は非治療的な)**Clinical trial**が、法定代理人等の同意のみに基づいて**Clinical trial**に組み入れざるを得ない被験者を対象として実施される場合(例えば未成年者や重度の痴呆患者を対象とする場合)においては、そのような被験者は、その理解の程度に応じて当該**Clinical trial**に関して説明を受け、もし可能であれば本人も同意文書に署名し、自ら日付を記入するものとする。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- 次に述べる場合を除いて、非治療的**Clinical trial**(被験者に対する直接の臨床的な利益が予期されない**Clinical trial**)においては、同意は必ず被験者本人から得なければならず、同意文書には被験者本人が署名及び日付の記入を行うものとする。
- 非治療的**Clinical trial**は、次の条件が満たされた場合、法定代理人等の同意によって行うことができる。
 - (a)**Clinical trial**の目的が、自ら**Informed consent**を与える被験者による**Clinical trial**では達成されないこと。
 - (b)被験者に対する予見しうる危険が低いこと。
 - (c)被験者の福祉に対する悪影響が最小限とされ、また低いこと。
 - (d)そのような**Clinical trial**が法律により禁止されていないこと。
 - (e)**IRB**に対して、このような被験者の参加を明示した上で承認申請が行われ、かかる被験者の参加について承認文書に記載されていること。

IRBの責務: 被験者の法定代理人等の同意に基づき、非治療的な試験が行われることが計画されている場合には、IRBは、提案された試験実施計画書などの文書が、関連する倫理的問題を適切に配慮しておりかつ、こうした試験に対して適用される規制要件を満たすことを確認しなくてはならない。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- 非治療的**Clinical trial**は、例外が正当化される場合を除き、**Investigational Products**の適応となることが意図された疾病又は症状を有する患者において行われるべきである。このような**Clinical trial**における被験者は、特に綿密に観察されるべきである。もしも不当な苦痛を受けていると見受けられる場合には**Clinical trial**を中止すべきである。

Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

- 救急状況下での**Clinical trial**であって、被験者による事前の同意が不可能な場合においては、被験者の法定代理人等が存在する場合は、その同意を得るべきである。被験者による事前の同意が不可能で、かつ、被験者の法定代理人等が存在しない場合には、被験者の権利、安全及び福祉が保護され、適用される規制要件を遵守して**Clinical trial**が実施されることを保証する方法を**Protocol**及び(又は)その他の文書に記載し、**IRB**の承認を受けることが必要である。このような場合でも、被験者又はその法定代理人等に対し、できるだけ速やかに**Clinical trial**に関する説明を行い、継続に係わる同意及びその他の適切な同意を求めなければならない。

IRBの責務:倫理的問題を適切に配慮しており、適用される規制要件を満たすものであることを確認しなくてはならない。

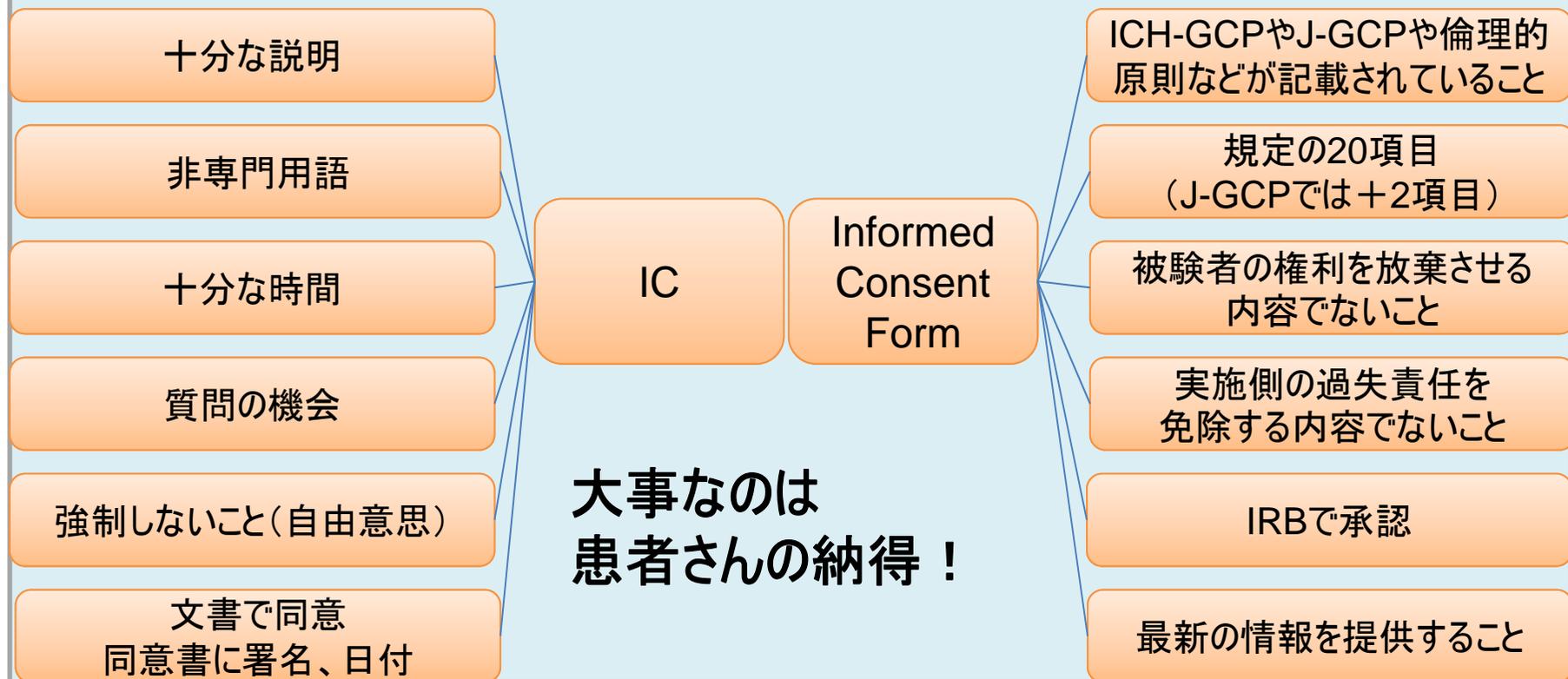
Investigator

4.8 Informed Consent of Trial Subjects

Informed Consent(IC):

治療の選択肢とそれぞれのリスクや利益などを説明すること。

患者さんの意見や希望などを取り入れて、患者さんの納得のいく治療方針を固めるこの過程である。



Investigator

4.9 Records and Reports

- **Investigator/Institution**は、該当研究機関の各被験者について、適切かつ完全な原資料および治験記録を保持する。原データは、帰属性(Attributable)、判読性(Legible)、同時性(Contemporaneous)を有し、原本(Original)、正確(Accurate)かつ完全(Complete)でなければならない。原データの変更は、追跡可能であり、上書きされることなく、必要であれば説明できる 状態とする(例、監査証跡を残す)
- **Investigator**は、**Sponsor**に報告する必要のある症例報告書及びその他の全ての報告書のデータが、正確、完全で、読み易く、適切な時期に報告されていることを保証するものとする。
- 症例報告書中の原資料に基づくデータは、原資料と矛盾しないものでなければならない。何らかの矛盾がある場合は、それが説明されなければならない。

ICH-GCP: 作成者/修正者は、規定なし(Investigatorは内容の保証)/Investigatorまたはその指名者となっている

J-GCP: 治験責任医師または治験分担医師となっている。

Investigator

4.9 Records and Reports

- 症例報告書のいかなる変更又は修正も、これに日付及びイニシャルが付記され、(必要な場合は)説明されなければならない、また当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない(すなわち、監査証跡として保存するものとする)。このことは文書及び電子データの変更又は修正の双方に適用される。**Sponsor**は、**Investigator**及び(又は)その指名する者に、データの修正に関する手引きを提供するものとする。**Sponsor**は、**Sponsor**が指名した者によって行われた症例報告書の変更又は修正が文書に記録され、必要なものであり、かつ**Investigator**が承認したものであることを保証するための手順書を作成しておかなければならない。**Investigator**は、変更及び修正の記録を保管するものとする。

Investigator

4.9 Records and Reports

- **Investigator/Institution**は、「**Clinical trial実施のための必須文書**」及び適用される規制要件を遵守して**Clinical trial**に関連する文書を保存するものとする。**Investigator/Institution**は、これらの記録が保存義務期間中に紛失又は廃棄されることがないように措置を講じなければならない。
- 必須文書は、**Investigational Products**の**ICH**地域における最終の製造(輸入)承認後最低2年間、かつ**ICH**地域において**Investigational Products**に係る製造(輸入)申請が審査中でなくなるまで、又は臨床開発の公式中止後最低2年間、保存するものとする。ただし、これらの文書は、適用される規制要件又は**Sponsor**との合意によって必要とされる場合は、これよりも長期間保存するものとする。これらの文書を保存する必要がなくなる時期について**Investigator/Institution**に知らせるのは、**Sponsor**の責任である。

J-GCP第41条:承認を受ける日又は治験の中止若しくは終了の後3年を経過した日のうちいずれか遅い日まで保管。

Investigator

4.9 Records and Reports

- **Clinical trial**に係わる金銭の支払に関し、**Sponsor**と**Investigator/Institution**の間で、文書で取り決めておかなければならない。
- **Investigator/Institution**は、モニター、監査担当者、**IRB**又は規制当局の求めに応じ、全ての**trial**関連記録を直接閲覧に供するものとする。

Investigator

4.10 Progress Reports

- **Investigator**は、**Clinical trial**の現況の概要を年に1回又は**IRB**の求めに応じてそれ以上の頻度で、**IRB**に文書をもって提出するものとする。
- **Investigator**は、**Clinical Trial**の実施に重大な影響を与え、及び(又は)被験者の危険を大きく増大させるようなあらゆる変更について、**Sponsor**、**IRB**及び適当な場合には**Institution**に速やかに報告書を提出するものとする。

Investigator

4.11 Safety Reporting

- **Investigator**は、全ての重篤な有害事象を**Sponsor**に速やかに報告するものとする。ただし、**Protocol**又は他の文書(例えば、**IB**)において、緊急報告が不要であることが規定された有害事象に関してはこの限りではない。緊急報告の後に、文書による詳細な報告を速やかに行うものとする。これらの報告においては、被験者に割り当てられた特定のコード番号によって被験者を識別すべきで、被験者の氏名、身元が特定できる番号及び(又は)住所を使用してはならない。**Investigator**は、規制当局及び**IRB**に対する予測できない重篤な副作用の報告に関して、適用される規制要件を遵守するものとする。

Investigator

4.11 Safety Reporting

- **Investigator**は、**Protocol**において安全性評価のために重要であると規定された有害事象及び(又は)臨床検査の異常値についても、**Sponsor**が**Protocol**で規定した報告要件及び期限を守って、**Sponsor**に報告しなければならない。
- **Investigator**は、報告した死亡例について、**Sponsor**及び**IRB**に対して追加要求された情報(例えば剖検報告書及び末期の医療記録等)を提出するものとする。

治験依頼者からの治験薬の副作用・感染症の 規制当局(PMDA)報告

(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行
規則施行規則 第273条)

予測性	重篤性	国内・外国
治験薬概要書から 予測できない (未知)	死亡・死亡につながる 恐れのある症例	症例毎* (7日以内) + 定期報告 (1年毎に期間満了 後2か月以内)
	その他重篤な症例	症例毎* (15日以内) + 定期報告 (1年毎に期間満了 後2か月以内)
治験薬概要書から 予測できる (既知)	死亡・死亡につながる 恐れのある症例	定期報告 (1年毎に期間満了 後2か月以内)
	その他重篤な症例	定期報告 (1年毎に期間満了 後2か月以内)

* : 一変治験の場合、外国症例報告は不要

治験依頼者からの治験薬副作用・感染症 症例報告期限 ～治験責任医師・実施医療機関への報告～

(GCP省令第20条第2項、第3項)

予測性	重篤性	国内・外国
治験薬概要書 から予測できない (未知)	死亡・死亡につながる恐 れのある症例	症例毎(直ちに) + 定期報告 (期間満了後3ヶ月以内)
	その他重篤な症例	
治験薬概要書 から予測できる (既知)	死亡・死亡につながる恐 れのある症例	定期報告 (期間満了後3ヶ月以内)
	その他重篤な症例	

直ちにとは1ヶ月以内が適当(正確な期限を明記した通知等はない)

Investigator

4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial

- **Clinical trial**が何らかの理由により中止又は中断された場合、**Investigator/Institution**は被験者に速やかにその旨を通知し、被験者に対する適切な治療及び事後処理を保証し、また適用される規制要件によって要求される場合には、規制当局にも通知するものとする。さらに、以下の措置をとるものとする。
- **Investigator**が**Sponsor**の事前同意を得ずに**Clinical trial**を中止又は中断した際は、**Investigator**は、必要とされる場合には**Institution**にその旨を通知し、**Investigator/Institution**は、**Sponsor**及び**IRB**に速やかにその旨を通知する。また**Investigator/Institution**は、**Sponsor**及び**IRB**に対して中止又は中断に関する詳細な文書による説明を行わなければならない。

Investigator

4.12 Premature Termination or Suspension of a Trial

- **SponsorがClinical trialを中止又は中断した際は、Investigatorは、適切な場合にはInstitutionに速やかにこれを通知しInvestigator/InstitutionはIRBに対して、速やかに中止又は中断につき文書で詳細に説明するものとする。**
- **IRBが承認の取消し又は保留を行った場合はInvestigatorは、適当な場合にはInstitutionにこれを通知し、Investigator/Institutionは速やかにその旨をSponsorに通知し、かつ文書で取消し又は保留について詳細に報告するものとする。**

Investigator

4.13 Final Report(s) by Investigator/Institution

- **Clinical trial**が終了した場合、**Investigator**は、要求される場合には**Institution**にその旨を通知し、**Investigator/Institution**は、**IRB**にその結果の概要を報告し、規制当局に対しても規制要件に従って報告するものとする。

ICH-GCP: Clinical trial終了時の報告はInvestigator/InstitutionがIRB及び規制要件に従い規制当局に報告

J-GCP第40条: 治験審査委員会には実施医療機関の長、第24条では規制当局には治験依頼者が報告となっている。

Quality Management

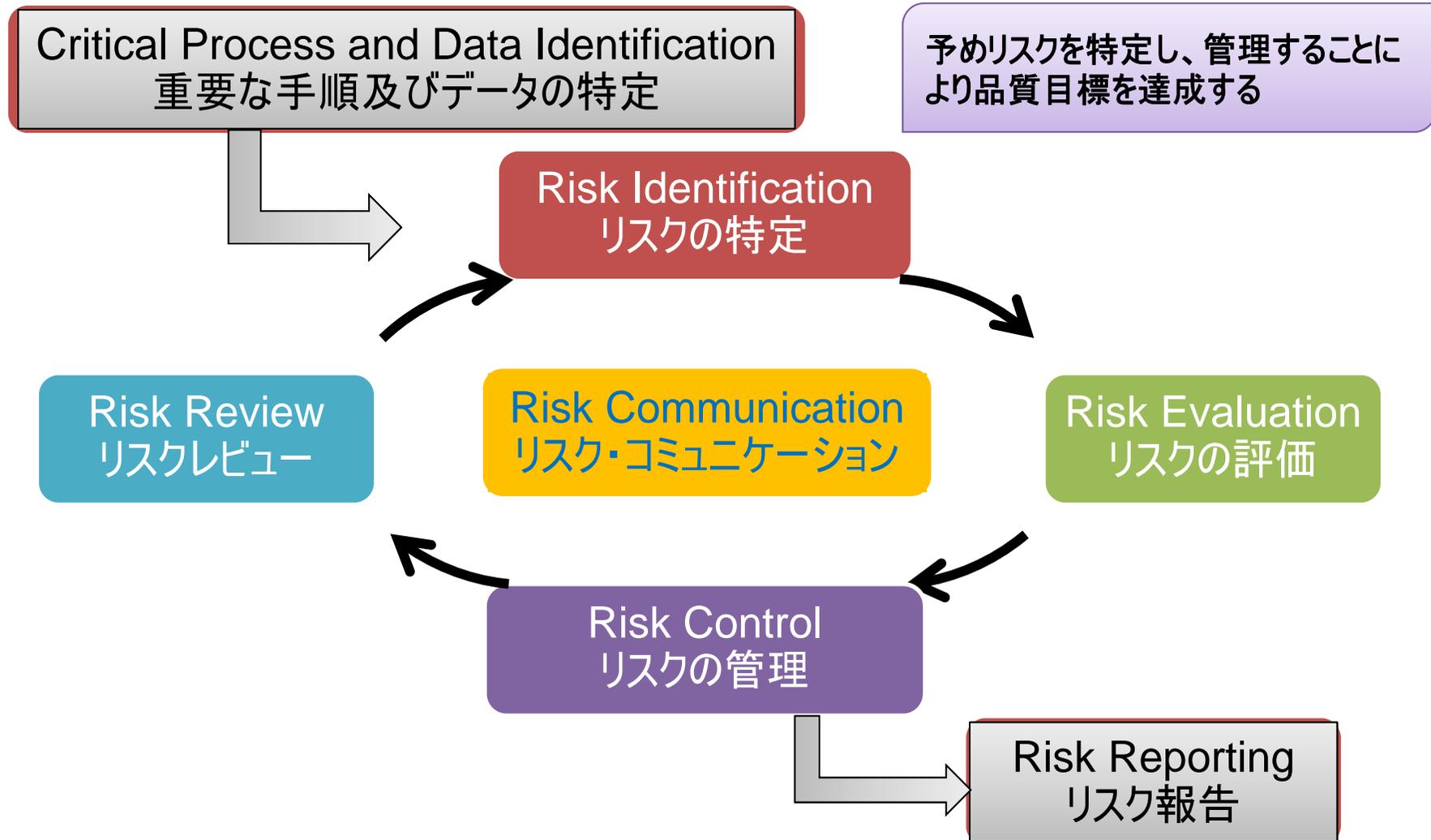
5.0 Quality Management

- **Sponsor**は、臨床研究を実施する過程における全ての段階を通して品質管理システムを履行しなければならない。
- **Sponsor**は、被験者保護及び研究結果の信頼性を保証するのに欠かせない臨床研究活動に集中しなければならない。品質管理には、効率的な**Clinical Trial Protocol**のデザインのみならず、意思決定に必要な情報の収集、データ収集及び加工のツール及び手順も含まれる。
- 臨床研究の品質の保証及び管理に使用される方法は、**臨床研究固有のリスクと収集される情報の重要性に釣り合ったもの**でなければならない。**Sponsor**は、臨床研究があらゆる側面で運用上実施可能であることを保証しなければならない、**不必要で複雑な手順及びデータ収集は避けるべきである**。**Protocol、CRF及びその他運用上の文書は、明確、簡潔で一貫性がなければならない**。

Risk-Based Approachを取り入れることとしている。

Risk-Based Approach

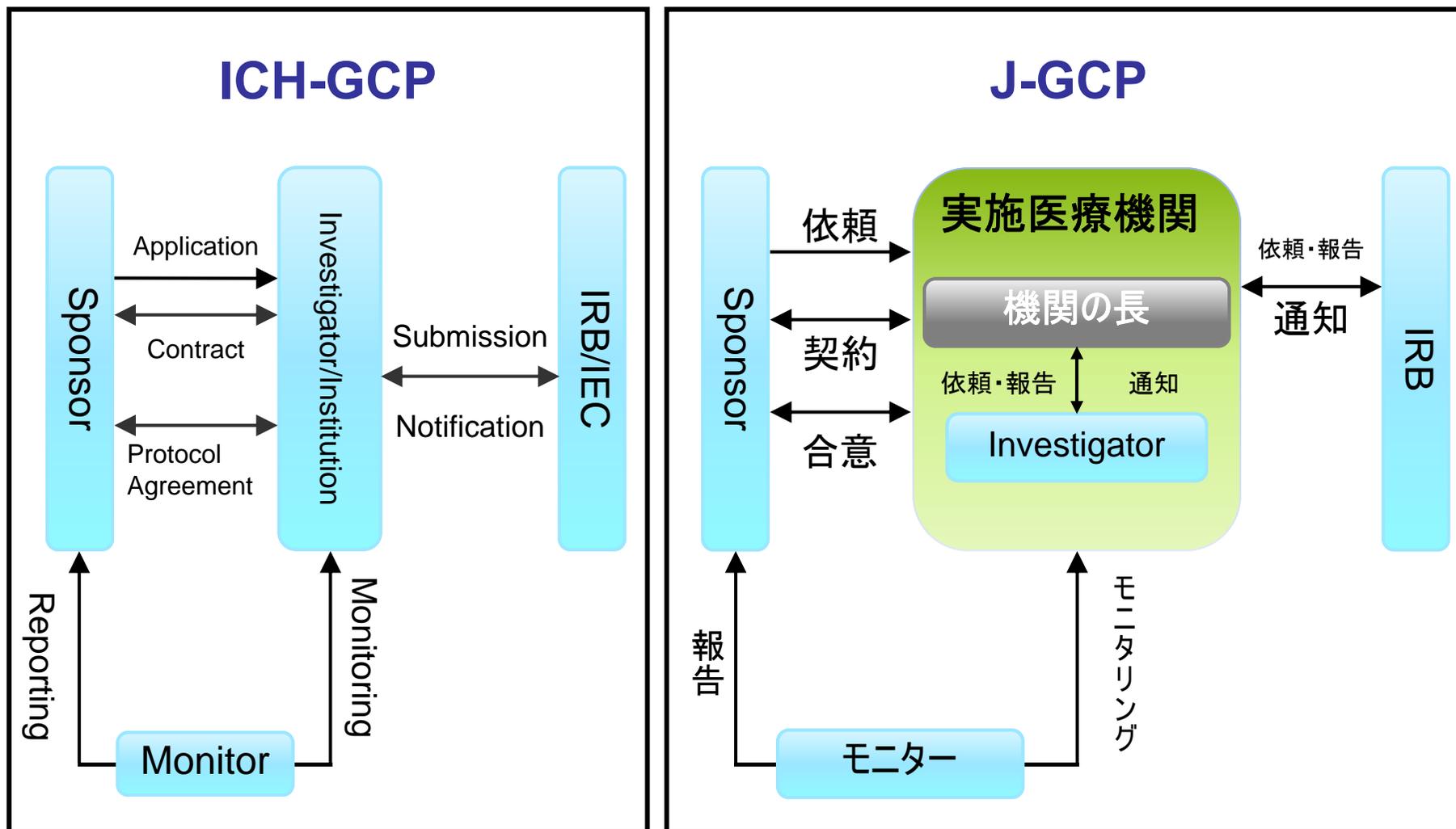
5.0 Quality Management



Version 2.0(11/Oct/2017)

61

ICH-GCPとJ-GCP 組織体制の違い



Version 2.0(11/Oct/2017)

[国際共同試験ポケット資料集] 62

ICH-GCPとJ-GCPの相違点のまとめ

(本Training範囲)

分類	項目	相違点			
		ICH-GCP	条文	J-GCP	省令
実施体制	Investigatorの資格	規定なし	1.3.4	医師/歯科医師	第2条
	Trial終了時の報告	Investigator/Institutionが、IRB及び規制要件に従い規制当局に報告	4.13	IRBにはInstitutionの長、規制当局にはSponsorが報告	第40条
ICF	記載すべき詳細項目の規定	右の項目はなし	4.8.10	IRBの種類など Investigatorなどの氏名、職名、連絡先	第51条
CRF	作成者/修正者	規定なし (Investigatorは内容を保証) Investigatorまたはその他の指名者が修正	4.9.1 4.9.3	Investigatorなど	第47条
Investigational Products	Investigational Productsの管理の責務	Investigator、Institution、薬剤師、あるいは委任された者	4.6.1 4.6.2	Institutionの長 (Investigational Products管理責任者の規定あり)	第39条
	Investigational Products管理記録の保存責務	Investigator	4.6.3	Institutionの長	第39条
同意取得	代諾者と被験者との関係の記録	規定なし	4.8	被験者との関係の記録が必要	第50条
	同意取得の実施	Investigatorまたはその指名するものが実施	4.8.7	InvestigatorまたはSubinvestigatorが実施	第50条
	治験協力者	規定なし	-	治験協力者が補足的な説明を行った場合に記名捺印または署名し、日付の記入が必要	第52条
安全性	他科他院への通知	通知することが望ましい	4.3.3	通知しなければならない	第45条
記録	Institutionでの保存期間	ICH地域での最終承認後 2年間かつ、審査中の国がなくなるまで	4.9.5	承認日or治験終了後3年間(いずれか遅い方)	第41条

臨床研究分類

	Sponsor		Regulation (GxP)	
	資金提供者	主導者	日本	Global (US/EU)
治験	製薬企業	製薬企業	J-GCP	ICH-GCP
医師主導治験	国・財団	医師	J-GCP	ICH-GCP
製造販売後臨床試験	製薬企業	製薬企業	GCP/GPSP	ICH-GCP/GVP
使用成績調査 特定使用成績調査	製薬企業	製薬企業	GVP/GPSP	—
臨床研究	国・財団・ 製薬企業	研究者（医師） 製薬企業	人を対象とする 医学系研究に 関する倫理指針	ICH-GCP
特定臨床研究	国・財団・ 製薬企業	研究者（医師） 製薬企業	臨床研究法	ICH-GCP
疫学研究	国・財団・ 製薬企業	研究者（医師） 製薬企業	人を対象とする 医学系研究に 関する倫理指針	ヘルシンキ宣言

[日本臨床試験学会 臨床研究推進WG資料改変]