

E3: Structure and Content of Clinical Study Reports

(治験の総括報告書の構成と内容に関する
ガイドライン)

Question and Answers Document

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第一部

篠原 加代

本日の内容

- E3の概要とE3 IWG発足の経緯
- E3 IWGでの検討内容
- Q & Aの内容

本日お話しする内容は個人的見解を含んでおり、医薬品医療機器総合機構(PMDA)及びE3 IWGの公式見解ではありません。

- E3の概要とE3 IWG発足の経緯
- E3 IWGでの検討内容
- Q & Aの内容

- 治験の総括報告書 (Clinical Study Report: CSR) の構成と内容に関するガイドライン
- CSRの作成に当たって、構成と内容、添付資料 (付録) に関する指針を詳細に説明している。
- 1996年に発出されてから、改正及びQ&A作成が一度も行われていない。

E3の構成

- 序文
- 1. 標題ページ
- 2. 概要
- 3. 目次
- 4. 略号及び用語の定義一覧
- 5. 倫理
- 6. 治験責任医師等及び治験管理組織
- 7. 諸言
- 8. 治験の目的
- 9. 治験の計画
- 10. 治験対象患者
- 11. 有効性の評価
- 12. 安全性の評価
- 13. 考察と全般的結論
- 14. 本文中には含めないが、引用する表、
図及びグラフ
- 15. 引用文献の一覧表
- 16. 付録
 - 16.1 治験に関する情報
 - 16.2 患者データ一覧
 - 16.3 症例記録

E3の構成 -付録-

16.1 治験に関する情報

- 16.1.1 治験実施計画書及びその改訂
- 16.1.2 症例記録用紙の見本
- 16.1.3 治験審査委員会の一覧、患者への説明文書及び同意書の見本
- 16.1.4 治験責任医師及び他の重要な治験参加者の一覧表及び説明(履歴書等)
- 16.1.5 治験総括(調整)医師又は治験依頼者の医学責任者の署名
- 16.1.6 複数のロットが用いられた場合には、治験に用いられたロットごとの薬剤を投与された患者一覧表
- 16.1.7 無作為化の方法及びコード
- 16.1.8 監査手順に関する資料、監査証明書
- 16.1.9 統計手法に関する文書
- 16.1.10 臨床検査に関して施設間の標準化及び品質保証を行ったのであればその方法と手順に関する文書
- 16.1.11 治験に基づく公表文献
- 16.1.12 総括報告書で引用された重要な公表文献

E3の構成 -付録-

16.2 患者データ一覧表

16.2.1 中止症例

16.2.2 治験実施計画から逸脱した症例

16.2.3 有効性の解析から除外された症例

16.2.4 人口統計学的データ

16.2.5 服薬遵守及び(又は)薬物濃度データ(可能であれば)

16.2.6 個々の有効性反応データ

16.2.7 患者ごとの有害事象一覧表

16.3 症例記録

16.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例の症例記録

16.3.2 提出された他の症例記録

E3において認識された課題

- 構成と内容 (Content and Structure)

E3はCSR作成のための要件を満たすべきテンプレートではなく、必要に応じて改変が可能であることを明確にするべき。

理由: 強制的に従うべきテンプレートと考えるsponsorが多い。

- 付録 (Appendices)

E3に示されたすべての資料を添付する必要はない旨を明確にするべき。

理由: E3で添付を要求されている資料の多くは、Trial Master File (TMF) (ICH E6) や申請資料 (Common Technical Document: CTD) (ICH M4) に含まれている。

- 用語 (Terminology)

他のICHガイドラインとの用語の不整合がみられる。

理由: E3は1995年にStep4、1996年に発出された古いガイドライン

E3 IWG Q & A作成の経緯

- 2011年4月 E3 Concept PaperをICH Steering Committee電話会議に提出
- 2011年6月11-16日 シンシナティ会合にてE3 IWG発足が決定
参加者 reviewer側 MHLW、FDA、EMA
 sponsor側 JPMA、PhRMA、EFPIA
 オブザーバー Canada、EFTA等
- 2011年9月～2012年5月 電話会議及びe-mailでの議論
- 2012年6月2-7日 ICH福岡にてStep 4 sign off
- 6月21日よりICH ウェブサイトで公開
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.

本日の内容

- E3の概要とE3 IWG発足の経緯
- **E3 IWGでの検討内容**
- Q & Aの内容

- 議題1 構成と内容 (Content and Structure)
- 議題2 付録 (Appendices)
- 議題3 用語 (Terminology)

議題1 構成と内容 (Content and Structure)

Q & A作成の主旨

- E3は遵守すべきテンプレートではなく、必要に応じて構成の改変が可能である旨を強調する。
- 特にE3作成時に意図されていない試験 (PK/PD 試験、QOLに関する試験など) では、より分かりやすいCSRになるように改変を勧める。
- E3より後に発出されたM4ガイドラインとの整合性を図る。

Q & A作成の主旨

- 審査に必要であり、提出すべき資料を明確にする。

Q & A作成の主旨

- E3に示されている使用し難い図表、解釈が不明瞭な用語について解説を加える。
- E3に示されている図表はあくまで例であり、改変が自由である旨を強調する。

本日の内容

- E3の概要とE3 IWG発足の経緯
- E3 IWGでの検討内容
- **Q & Aの内容**

計7つのQ & A

- 議題1 構成と内容 (Content and Structure) → Q & A#1、#2
- 議題2 付録 (Appendices) → Q & A#3
- 議題3 用語 (Terminology) → Q & A#5、#6、#7
- Q & A#4でeCTD申請の際の問題点に対応

議題1 構成と内容 (Content and Structure) に関するQ & Aの概略

Q #1

- E3は指針であって、遵守すべきテンプレートではないと考えてよいか？
- E3が前提としていなかった試験 (PK/PD試験、QOLアウトカム試験など) についても、E3を適用することは可能か？

議題1 構成と内容 (Content and Structure) に関するQ & Aの概略

A #1

- E3は遵守すべきテンプレートではなく、情報をより効果的に提示する目的で、構成を改変することが可能である。
- 特にE3作成時に前提とされていない試験において、新しいセクションを作成するなど、構成の改変が推奨される。
- 試験に関連する構成要素を省略する場合(例:有効性評価試験で有効性評価を提示しない場合)には、その旨及びその対応が適切と判断した根拠を説明するべきである。
- 軽微な変更(セクションの順序や名称の変更、試験内容から関連がないことが明らかなセクションの削除など)については、説明は特に必要ない。

議題1 構成と内容 (Content and Structure) に関するQ & Aの概略

Q #2 シノプシス(概要)について

- E3では、シノプシスの記載は通常3ページ以内としているが、M4Eでは、複雑かつ重要な試験の場合は10ページ程度までとしている。これらの指針の違いをどのように解釈すべきか？

A #2

- E3に示された指針は、M4Eより前に作成されたものであるため、M4Eの指針と合わせて考えるべきである。
- シノプシスはCTDにおいて独立した文書として利用されるため、CSRの他のセクションを参照しなくても、それだけで理解でき、解釈できるように簡潔に記述すること。

議題2 付録(Appendices)に関する Q & Aの概略

Q #3 付録(16. Appendix)について

E3に示されている付録には、ICH-GCPに従いTrial Master File (TMF)から入手できる文書も含まれているが、TMFに保管されている文書を付録に含める必要はあるのか？

注：TMFは、日本のICH-GCPでは、医療機関や治験依頼者で保存が求められている「**必須文書**」におおむね該当

(平成16年7月22日付薬食審査発第0722014号厚生労働省医薬食品局審査管理課課長通知「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」で定められ、平成16年10月18日事務連絡で構成が提示)

議題2 付録(Appendices)に関する Q & Aの概略

A #3

- 審査官がCSRを審査する際に必要な文書は、すべて付録に含めるべき。
(TMFは承認申請時に提出されないため、TMFに保管されているのみでは不十分)
- 必要な文書: 治験実施計画書(16.1.1)、統計手法に関する文書(16.1.9)、治験責任医師及び治験実施医療機関の一覧(16.1.3)、症例報告書の見本(16.1.2)
- 一般的に付録に含める必要はない文書: 治験責任医師の履歴書や倫理委員会の承認、同意説明文書、被験者ごとの治験薬のロット番号などの補助的な文書(TMfあるいは治験薬データベースに保管されるため)
- 国や地域によって添付が必要な文書があれば、それに従うこと。
(監査証明書(16.1.8): ICH-GCPでは規制法規で要求される場合に提出: 日本が該当)
- 付録に含めなかった文書は、審査当局から要求された場合に速やかに提出できるようにしておくこと。

議題3 用語 (Terminology) に関する Q & Aの概略

Q #5 有害事象に関する用語

- 死亡例は、セクション12.3.1.1「死亡」とセクション12.2.1.2「その他の重篤な有害事象」の両方で捕捉される可能性がある。

理由:「その他の重篤な有害事象」は「死亡ではないが、時間的に死亡に関連する又は死亡に先行する重篤な有害事象を含む」と定義

例:「肺高血圧症(重篤)」の経過中に「呼吸不全(重篤)」を発症し死亡

- 転帰が死亡の事象がセクション12.2.1.2に含まれる場合、死亡例を二重にカウントするなど、誤ってカウントする恐れがあるのではないかと?

A #5

- 死亡はセクション12.3.1.2の一覧表に含まれる可能性がある。
- すべての死亡はセクション12.3.1.1の一覧表に含まれることから、セクション12.3.1.2で提示された被験者の死亡は、すべてセクション12.3.1.1の一覧表で記述される。よって、死亡を誤ってカウントすることにはならないはずである。

議題3 用語 (Terminology) に関する Q & Aの概略

Q #6 有害事象の表示 セクション12.2.2の表

- E3のセクション12.2.2では、有害事象毎の因果関係別、重症度別の患者数及び発現率、事象を発現した個々の患者識別コードを一つの表に示した例が提示されている。さらには、治験担当医師の報告用語も示すことが求められている。しかし、実際には、これらをすべて一つの要約表に示せるほど簡潔なことはほとんどないが、どうすればよいのか？

A #6

- E3のセクション12.2.2には、比較的良好と認められる有害事象の要約表を提示すべきであり、被験者識別コードや各有害事象の報告用語など、より詳細な情報の一覧表は、セクション14.3.1やセクション16.2.7に示すべきである。
- これらの情報を一つの一覧表にすべて表示することが非実用的な場合には、別々の一覧表に分けて示すことができる。

議題3 用語 (Terminology) に関する Q & Aの概略

Q #7 治験対象患者に関する用語の解説

- “protocol deviation”、“important protocol deviation”、“protocol violation”の意味の違い、使い分け方は？

(注: E3和訳版ではそれぞれ「治験実施計画書からの逸脱」、「重要な逸脱」、「治験実施計画書からの逸脱」であり、“deviation”と“violation”を区別していないため、特に問題は生じていない)

- E3のセクション10.2に“important protocol deviation”の定義が提示されているが、改変してよいのか？
 - 組み入れ基準に該当しないのに組み入れられた被験者
 - 中止基準に該当したのに中止されなかった被験者
 - 治療方法・用量が不適切であった被験者
 - 禁止されている併用療法を受けた被験者

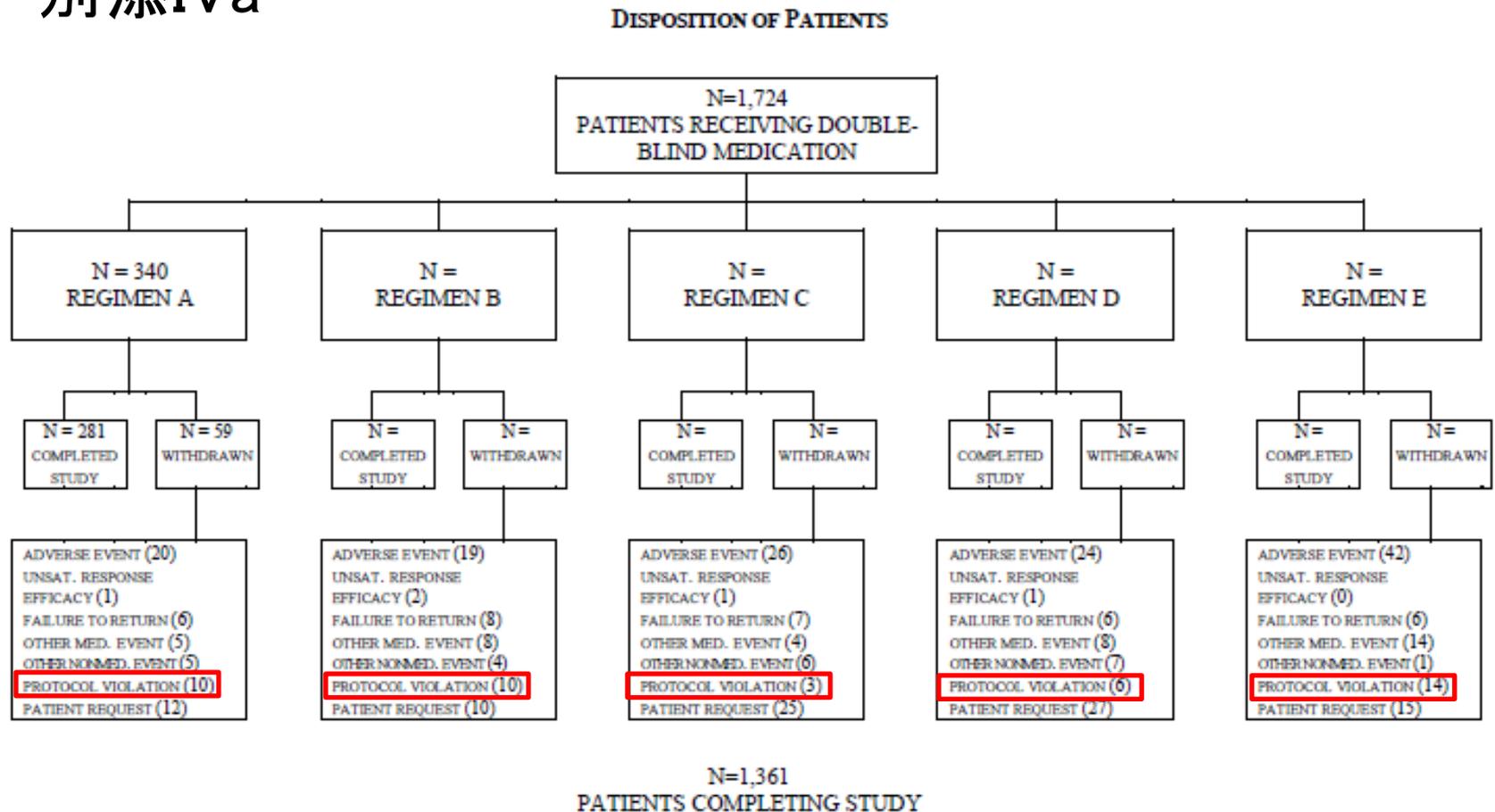
議題3 用語 (Terminology) に関する Q & Aの概略

A #7

- “protocol deviation“には、治験実施計画書からのすべての逸脱が含まれる。
- “important protocol deviation“は、“protocol deviation“のうち、試験データの完全性、あるいは被験者の権利、安全性等に大きな影響を及ぼす可能性があるものを指す。
- “protocol violation”は、E3では別添IVa(被験者の内訳)で使用され、「“protocol deviation“により、試験中止に至った場合」を指す。
- 一方、“protocol violation”は“important protocol deviation”の同義語として用いられることがあり、規制上の他の意味でも用いられることがある。用語の混乱を避けるため、別添IVaの“protocol violation”を“protocol deviation”に置きかえることを推奨する。
- セクション10.2にimportant protocol deviationの定義が示されているが、試験の性質に応じて改変してよい。大きく変更する場合には、その旨を明確に説明するべきである。

議題3 用語 (Terminology) に関する Q & A の概略

別添IVa



eCTD申請の際の問題に関する Q & Aの概略

Q #4

- E3の本文や付録で言及されていないデータ（例：臨床薬理試験でのPK報告書）を、申請時（特にeCTD申請時）に提出するにはどのようにしたらよいか？

eCTD申請の際の問題に関する Q & Aの概略

A #4

- E3の本文や付録で言及されていないデータについては、CSRの新しいセクション及び新しい付録を作成することが適切である。
- 提出方法には現在、以下の選択肢がある。

1) 独立した報告書(日本はこちらに該当)

eCTDでは、これらは主となるCSRと「同列」に位置づけられる。

同一の見出しの下に提示することも、当該試験のeCTDフォルダの中に並べて配列することもできる。

2) study tagging files (STF)を利用する地域(米国のみ)

“valid values list”に与えられているfile-tagの利用が推奨される。

適切なfile-tagがない場合は、新たなfile-tagの使用を規制当局に依頼できるが、間に合わない場合には、CSRの本文の一部資料として提出できる。その場合は、“study-report-body”というfile-tagが付与される。

例. eCTD申請で、資料にPK報告書を追加する場合

独立した報告書(日本)

- ☐ 5.3.3.1健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
 - [5.3.3.1-1 試験番号12345 CSR](#)
 - [5.3.3.1-1 試験番号67890 CSR](#)
 - ・
 - ・
 - ・
 - [5.3.3.1-1 試験番号67890 PK報告書](#)

STFを用いる地域(米国)

- ☐ 5.3.3.1健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
 - ☐ Study ID = 12345
 - [概要](#)
 - [本文](#)
 - [治験実施計画書及びその改訂](#)
 - [症例記録用紙の見本](#)
 - [治験審査委員会の一覧, 患者への説明文書及び同意書の見本](#)
 - ・
 - ・
 - ・
 - [PK報告書](#)
- ☒ Study ID = 67890

file-tag
(Valid values
list から選ぶ)

ご静聴ありがとうございました

BACK UP

9. 治験の計画

- 9.1 治験の全般的デザイン及び計画-記述
- 9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察
- 9.3 治験対象母集団の選択(組み入れ基準、除外基準等)
- 9.4 治療法(対象患者の割付け方法、治験薬の用法・用量、投与時期、盲検化、前治療及び併用療法等)
- 9.5 有効性及び安全性の項目(フローチャート、測定項目の適切性、有効性の主要評価項目等)
- 9.6 データの品質保証
- 9.7 治験実施計画書で計画された統計手法及び症例数の決定
- 9.8 治験対象患者

11.有効性の評価

11.1 解析したデータセット

11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

11.3 治療の遵守状況の測定

11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表

11.4.1 有効性の解析

11.4.2 統計・解析上の論点

11.4.3 個別反応データの作表

11.4.4 薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

11.4.5 薬物-薬物及び薬物-患者の相互作用

11.4.6 患者ごとの表示

11.4.7 有効性の結論

12.安全性の評価

12.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

12.2 有害事象

12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

12.4 臨床検査値の評価

12.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

12.6 安全性の結論