

ICHシャーロット会合 即時報告会

M11：電子的に構造化された臨床試験プロトコル調和テンプレート
(CeSHarP : Clinical electronic Structured Harmonised Protocol)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部 三上 素樹

背景

コンセプトペーパーアウトラインより

現在の状況

- 現在、ICH E6で臨床試験プロトコルに記載すべき内容がおおまかに示されている。
- TransCelerateと米国NIHは各々臨床試験プロトコルテンプレートを作成し、調和を図っている。

本トピックの発案と期待

- 本トピックはICH M2による産業界における標準作成活動のモニタリングから生まれた。
- 臨床試験プロトコルを、国際的に調和され構造化されたものとするこことで、レビューや記載された情報のやりとりが効率的にできるようになることが期待される。

ICH-M11の目的

M11の目的

- 臨床試験プロトコルの包括的構造と柔軟な内容構成を示すガイドラインを作成する。
- ガイドラインでは項目名等を示すことに加えて、臨床試験プロトコルの情報の電子的交換を可能とする技術的仕様についても含むものにする。

CeSHarP

(Clinical electronic Structured Harmonised Protocol)

治験関連文書の構造化・電子化：E3

ICH-E3 治験総括報告書

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（通知日 1996.5.1）で構造化されている。

The diagram illustrates the structure of a Clinical Study Report (CSR) by showing overlapping pages from the ICH E3 guideline. The pages are arranged to show how they fit together in a report. The central page is the most prominent, showing the table of contents and the beginning of the '9. 治験の計画' (Study Design) section. Other pages are partially visible behind it, showing the title page, the introduction, and various appendices and tables.

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて
(平成8年5月1日 薬事法改正
(内閣府消費者庁長官 監) 厚生労働省薬事課長通知)

近年、優れた医薬品の世界的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。
このような要請に応えるため、日・米・EU 三極医薬品承認審査ハモナイゼーション国際会議 (ICH) が組織され、品質、安全性及び有効性の3分野でハモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。
治験の総括報告書については、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（平成元年10月1日薬事院告示第198号局長通知）」により、国際実用計画書として作成することとされているが、本ガイドラインは、ICHにおける三極の合意事項に基づき、その作成のための標準的と思われる方法を示したものである。
貴管下関係業者に対し周知方よし御意馳願いたす。

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて

目次
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. 論理
5.1 治験審査委員会 (IRB)
5.2 治験の倫理的立場
5.3 患者への利益及び同意
6. 治験責任医師及び治験管理組織
7. 略号
8. 治験の目的
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
9.3.1 組み入れ基準
9.3.2 除外基準
9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り
9.4 治療法
9.4.1 治療法
9.4.2 治験薬の同定
9.4.3 治療群への患者の割付け方法
9.4.4 治験における用量の選択
9.4.5 各患者の用量の選択及び投与時期
9.4.6 盲検化
9.4.7 前治療及び併用療法
9.4.8 治療方法の遵守
9.5 有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート
9.5.1 有効性及び安全性の評価項目
9.5.2 測定項目の選択性
9.5.3 有効性の主要評価項目
9.5.4 薬物濃度の測定
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
9.7.1 統計及び解析計画
9.7.2 症例数の決定
9.8 治験の実施又は計画された解析に関する変更
10. 治験対象患者

10.1 患者の同意
10.2 治験実施計画書からの逸脱
11. 有効性の評価
11.1 解析したデータセット
11.2 入国統計学的及び他の基準値の特性
11.3 治験の進捗状況の測定
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 有効性の評価
11.4.2 統計—解析上の論点
11.4.2.1 片側による調整
11.4.2.2 影響又は欠測値の扱い
11.4.2.3 中間解析者データモニタリング
11.4.2.4 多施設共同治験
11.4.2.5 多量比較・多変数

16.1.1 治験実施計画書及びその改訂
16.1.2 症例監査用紙の見本（内容の異なるページのみ）
16.1.3 治験審査委員会への有 (承認された年月日、並びに委員の氏名及び職名)、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主要な治験参加者の一覧表及び説明（標準的な（1ページ）履歴又は治験の実施に関連する治験情報についての履歴表と同等の図表を含む）
16.1.5 治験結果（試験）表制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は、治験に用いられたロットごとの薬物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（患者の識別及び割り付けられた治験）
16.1.8 監査手順に関する資料、監査証明書（可能であれば）
16.1.9 統計手法に関する文書

16.2 治験の標準化及び品質保証を行った治験に関する文書
16.3 重要な公表文獻
16.4 治験に用いられた症例
16.5 薬物用量データ（可能であれば）
16.6 表
16.7 有害事象発現例及び有害事象による投与中止例の症例監査表

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
9.3.1 組み入れ基準
9.3.2 除外基準
9.3.3 患者の治療又は評価の打ち切り
9.4 治療法
9.4.1 治療法
9.4.2 治験薬の同定
9.4.3 治療群への患者の割付け方法
9.4.4 治験における用量の選択
9.4.5 各患者の用量の選択及び投与時期
9.4.6 盲検化
9.4.7 前治療及び併用療法
9.4.8 治療方法の遵守

治験関連文書の構造化・電子化:M4/8

ICH-M4/M8 CTD/eCTD

新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領で、構造化及び電子化について整理されている。

第一 緒言

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者の利益をはかるため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーションが図られている。このような要請に応えるため、規制調和国際会議 (ICH) が組織され、新医薬品の承認申請を円滑にするための活動が行われている。「コモン・テクニカルト (国際共通化資料)」（以下「CTD」という。）が合意され、承認申請書に添付すべき資料の編纂作業の重視を新医薬品における新医薬品にかかる標準文書を促進し、もって新医薬品の迅速な提供に資することを目的として、ICH において

(5) 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
(6) 外国における使用状況等に関する資料
(7) 同種同効品一覧表
(8) 添付文書 (薬)
(9) 一般的名称に係る文書
(10) 効果・効果等の臨床審査資料のまとめ

2. 第2部 (モジュール2): CTDの概要 (サマリー)

(1) 第2部 (モジュール2) から第5部 (モジュール5) の目次

(2) 緒言

(3) 品質に関する概括資料

(4) 非臨床試験の概括評価

(5) 臨床に関する概括評価

(6) 非臨床試験の概要文及び概要表

① 薬理

② 薬物動態

③ 毒性

(7) 臨床概要

① 生物薬剤学試験及び関連する分析法

② 臨床薬理試験

③ 臨床的有効性

④ 臨床的安全性

⑤ 参考文献

⑥ 個々の試験のまとめ

ICH eCTD仕様

略語

コモン・テクニカルト・ドキュメント (CTD) は ICH M4 専門家作業部会 (EPC) によって定められたものであるが、本書では ICH M2 専門家作業部会による電子化セッション (Electronic Common Technical Document: eCTD) の仕様規定を参照し、企業から国に送付するためのインストラクションを記載し、同時に電文、書き、ファイル管理および保管を容易にすることを原則に入れている。目的は、国際的な電子化申請資料の標準を設け、各国の目的は、企業から申請資料の送付の迅速に必要な仕様を確保することであり、企業側はこれを規制としていない。

序言

eCTDの仕様は、ICH M4 専門家作業部会が発表した CTD の中で定められる。CTD は、セグメント、セグメントおよびサブセグメントに組織されている。その内容を定義する際の基準として、CTD で規定された項目の構成レベルと必要場合は eCTD 仕様固有の仕様は定められている。

基本的に eCTD ではオープンスタンダードを使用する。一般には、広く利用可能なオープンスタンダードであることが望ましい。オープンスタンダード (企業標準 (standards) を含む) が望ましい。

略語

M4 専門家作業部会で定められた CTD は、各国における申請に必要な申請書と異なる。CTD では全般的に共通な要素 (モジュール 2 からモジュール 5) についてのみ記載されている。CTD には「第 3 部 (モジュール 3): 申請

- 申請書内および申請資料の検索
- eCTD 全体およびその後の検証/変更申請に渡るナビゲーション

仕様変更管理

eCTD仕様は、申請時に変更が生じることが想定される。仕様内の変更を許容する原則としては、以下の通りである (ただし、これに限るわけではない)。

- CTD の内容変更があった場合で、あるレベルに情報が追加された場合、または内容と構成について、さらに詳細な定義がなされた場合
- 申請における申請の要件CTDの範囲外に変更が生じた場合
- eCTD で使用されている規格/標準が更新された場合
- eCTD の作成や利用に有益と考えられる新たな規格/標準が見出された場合
- 新たな機能の要件が追加された場合
- 全ての関係組織による eCTD の使用経験に基づいた場合

共通フォーマット

eCTD 申請に利用できる共通フォーマットは以下の通りである。

- 記述的: PDF (Portable Document File)
- 構造化: XML (Extensible Markup Language)
- グラフィック: 可能な場合は常に PDF を用いる。次のフォーマットは、利用が適切な場合、あるいは PDF が使用できない場合に利用する: JPEG (Joint Photographic Experts Group)、PNG (Portable Network Graphics)、SVG (Scalable Vector Graphics)、および GIF (Graphics Interchange Format)。場合によっては、超高分解像度に対応した特殊なフォーマットが適切なこともあり得る。

M11の活動経緯

2017年

M2において本トピックの発案、コンセプトペーパーアウトラインの作成開始

2018年6月

ICH神戸会合にてコンセプトペーパーアウトラインの承認
(新規トピックとして採択)

2018年9月

Informal WGの立上げ

2018年11月

Informal WGによる対面会合（シャーロット会合）
→コンセプトペーパー及びビジネスプランの最終化、並びにこれらの文書のManagement Committee及びAssemblyからの承認が得られ、Informal WGからEWGとなった。

M11 コンセプトペーパー



Final Concept Paper

ICH M11: Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) dated 14 November 2018

Endorsed by the Management Committee on 15 November 2018

Type of Harmonisation Action Proposed

This Concept Paper supports a proposal for a new harmonised guideline that specifies comprehensive clinical protocol organization with standardized content with both required and optional components. The working group will deliver the following:

- Guideline outlining two main sets of harmonised approaches
 - a template to include identification of headers, common text and a set of data fields and terminologies which will be the basis for efficiencies in data exchange
 - a technical specification that uses an open, nonproprietary standard to enable electronic exchange of clinical protocol information

Statement of the Perceived Problem

The clinical protocol describes the processes and procedures directing the conduct and analysis of a clinical study. Currently there is no internationally harmonised standard template for the format and content of the clinical protocol document to support consistency across sponsors and exchange of protocol information. This lack of harmonization contributes to inefficiencies and difficulties in reviewing and assessing clinical protocols by regulators, sponsors, ethical oversight bodies, investigators, and other stakeholders. An international guideline and template would support consistency in the development of structured and unstructured protocol content, and a technical specification will facilitate its electronic exchange.

Issues to be Resolved

In order for ICH to develop an internationally harmonised guideline, template, and technical specification for the protocol, the following issues will be addressed:

- **Breadth of Coordination:** Coordinated input across and alignment with other E-topics including but not limited to E3, E5, E6, E8, E9, E11 and E17 will be needed. The membership and practices of the EWG will ensure proper representation of the required expertise in the discussions.
- **Breadth of Studies:** The guideline, template, and technical specification will cover a broad range of study types (scope to be aligned with the ICH “GCP Renovation” initiative).
- **Flexibility:** The need for consistency must be carefully balanced with flexibility to comply with local regulations and practices.

Background to the Proposal

ICH M2’s informal monitoring of industry standards development activities, identified the need for harmonised protocol structure and content. Informal, cross-party discussions with E-topic SMEs indicate agreement on perceived value from a broadly adopted harmonised document organization supported by electronic content structured for exchange. The expectation of increased efficiencies is anticipated in most steps of study conduct (e.g., trial design, investigator on-boarding, study setup, study reporting, and review). The perceived benefit of this effort is commonly expressed by SMEs from regulators and industry.

Type of Expert Working Group and Resources

The EWG should be a multidisciplinary EWG that combines the relevant clinical study protocol and electronic technical expertise. Given the numerous connections with other ICH efforts, commitment of time and resources from other Expert Working Groups will be needed. In particular, a plenary face-to-face meeting with the M2 working group may be needed.

An IWG will be needed to implement and maintain the guideline, template, and specification on an ongoing basis, as technology and science evolve.

Timing

- | | |
|--|---------------------|
| • Approval of the Concept Paper Outline | June 2018 |
| • Establishment of the informal Working Group | September 2018 |
| • First face-to-face of the informal Working Group | November 2018 |
| • Approval of Final Concept Paper & Business Plan | November 2018 |
| • Teleconferences of Expert Working Group (EWG) | 4Q 2018 - 2Q 2019 |
| • Face-to-face of the EWG meetings | June, November 2019 |
| • Teleconferences of Expert Working Group (EWG) | 3Q 2019 – 2Q 2020 |
| • Draft Technical Document – Step 1 | June 2020 |

<https://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html>

コンセプトペーパーの要点：内容

ガイドラインは、以下の2つの要素を含む形で構成することとした。

① Clinical Protocol Template

– 項目名 (header)、項目内の共通文章 (common text) 等を含むテンプレート

② Technical Specification

– 臨床試験プロトコルに関する情報の電子的交換 (electronic exchange) を可能とするための仕様

さらに、IT及び科学の発展に対応できるようメンテナンスのメカニズムをガイドラインに取り入れることとした。

コンセプトペーパーの要点：課題

Breadth of Coordination

E3, E5, E6, E8, E9, E11, E17を始めとした他のEトピックとの整合が取れるように作業を進めていく。

Breadth of Studies

多様な試験デザインに対応できるガイドラインとする。また、GCP Renovationに対応した内容とする。

Flexibility

地域の規制や実状に応じた柔軟性があるものとする。

ビジネスプランの要点：マイルストーン

ガイドライン発出までのキーマイルストーン：

2020年6月

テクニカルドキュメント（ガイドライン：Clinical Protocol Template及びTechnical Specificationを含む）のドラフト完成
Step 1 sing-off → 同7月にStep 2a/2bに到達

Work Planとして、2021年7月までに
パブリックコメントの募集終了を目指す

2021年11月

パブリックコメントの対応完了
Step 3 sign-off → 可能であればStep 4 adoption

ビジネスプランの要点：リソースと影響

必要なリソース

- 臨床試験プロトコルと電子化に関する技術の専門家を含めた学際的（Multidisciplinary）なEWGとすべき。
- Technical Specificationの作成にあたり、M2とのミーティングが必要と考えられる。
- ガイドラインの作成が進んだ段階で、eラーニングを提供するためのリソースを確保することが望ましい。

CTD/eCTD

- Technical Specificationの詳細を検討するにあたり、M8との協議が必要となると考えられる。

M11 Informal WG/EWG参加団体

- MHLW/PMDA
 - FDA * *
 - EMA
 - Health Canada
 - ANVISA (ブラジル)
 - MFDS (韓国)
 - National Center (カザフスタン)
 - NMPA (中国)
 - TFDA (台湾)
 - HSA (シンガポール)
 - JPMA
 - PhRMA *
 - EFPIA
 - BIO (Biotechnology Industry Organization)
 - IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations)
 - IGBA (International Generic and Biosimilar Medicines Association)
- * Rapporteur
* * Regulatory Chair

今後の予定

～2019年6月のアムステルダム会合まで

主に以下の2点を検討するサブWGをEWG内で立ち上げており、2週間に1回程度の頻度でEWG全体で電話会議を行い、検討を進めていく。

✓ 他WGとの連携に関するサブWG

どのWGと何を検討・調和する必要があるのかについて整理・検討を進める。

✓ Clinical Protocol Templateの構造化に関するサブWG

ICH-E3の総括報告書の内容・構成、TransCelerate及びMHRA等が公開しているテンプレート等を参考に、ToC (Table of Contents) の検討を進める。

ご清聴ありがとうございました。
