

ICHアムステルダム会合 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
次世代評価手法推進部 佐久嶋 研 (TL)

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

コンセプトペーパーアウトラインより

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。

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 薬事課28号
(内閣府消費者安全部(監) 監受 厚生労働省医薬品部長通知))

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取組が図られている。
このような取組に資するため、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(1991)第1号)発布時の業務局長通知)により、治験実施計画書ごとに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の方よし御配慮願いたい。

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. 治験責任医師等及び治験管理組織
7. 標的
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 測定項目の適切性
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 治験の実況又は計画された解析に関する変更
10. 治験対象患者

10.1 患者の内訳
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 治験の選択状況の判定
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 有効性の概観
11.4.2 統計—検定上の論点
11.4.2.1 決定法による調整
11.4.2.2 拡張又は欠測値の扱い
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 多変量比較・多変量

16.1.1 治験実施計画書及びその改訂
16.1.2 症例監査用紙の基本(内容の異なるページのみ)
16.1.3 治験審査委員会からの考(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重要な治験参加者の一覧表及び治験(試験薬(1ページ) 試験薬又は治験の実施に関連する試験薬情報についての試験薬と同等の試験薬を含む)
16.1.5 治験電話(調剤) 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物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

治験の構造化及び品質保証を行った
版に関する文書
必要な公表文獻
した症例
された症例
薬物濃度データ(可能であれば)
分
一覧表
有害事象発現規則及び有害事象による投与中止例の症例記録
部

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が新医薬品における新医薬品にかかる標準交換を促進し、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) 起源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) 一般的な名称に係る文書
(10) 医薬・薬品等の特定審査資料のまとめ

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

解説

本仕様はICH M4/M8の「CTD」のICH M4/M8専門家の承認による電子化システム (Electronic Common Technical Document: eCTD) の仕様規定を、製薬企業から国に送付するためのインストラクションを定義し、同時に電子化、審査、ソフトウェア管理および保管を容易にすることを目的としている。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、企業から審査資料の送付の迅速に必要な仕様を確保することであり、企業間の互換性を保証していない。

解説

eCTDの仕様は、ICH M4/M8専門家の承認を受けたCTDの中で定められる。CTDとは、ソフトウェア、セキュリティ及び品質保証が組み込まれているソフトウェア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仕様固有の仕様で定義されている。

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 (企業標準規格) を含む) が望ましい。

解説

M4/M8専門家の承認を受けたCTDは、各国における申請に必要な申請書以外の資料を含む。CTDでは全般的に共通な標準 (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): 申請書

- 申請書内および申請資料の標準
- eCTD全体およびその後の検証/変更申請に関するナビゲーション

仕様変更管理

eCTD仕様は、申請中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要約としては、以下が考えられる (ただし、これに限られるわけではない)。

- 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の使用経験に基づく場合

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Expert WGとなった。

2019年6月

EWGによる対面会合（アムステルダム会合）

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。

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

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Expert WGとなった。

2019年6月

EWGによる対面会合（アムステルダム会合）

シャーロット会合後～アムステルダム会合前までの進捗

- 主要なEWGs（E8, E9, M2）との連携についての計画
- 既に利用可能となっている各地域の臨床試験プロトコルテンプレートについての調査、内容分析、情報源としての評価
- 上記評価を踏まえたM11のClinical Protocol TemplateのTable of Contents（目次）の構築および各項目内のコンテンツ（共通文章等）の素案作成
- 重要な論点（M11が対象とする臨床試験のスコープ等）のリスト化と検討方法の議論

アムステルダム会合における進捗

(1) Clinical Protocol Template

- Clinical Protocol Templateの情報の再利用を可能とするため、使用する用語や定義については、主にE8や臨床試験レジストリ（WHO、NIH、EU CTR）を参考にすることとした。
- スコープについて、まずは介入研究のみとすることとした。
（その後状況を見て観察研究もスコープに含めるかを検討）
- Flexibilityを保つための記載の粒度（グラニュラリティ）を検討し、各項目のコンテンツのレビューを行った。
→引き続き、電話会議にてコンテンツ修正作業を継続

アムステルダム会合における進捗

(2) 他のEWGsとの連携

E8

ラポーターレベルでの会合を行い、検討状況の情報共有を受けるとともに、引き続き連携を継続することとした。

E9

Clinical Protocol TemplateにおけるEstimand等の統計学的情報の記載に関する議論を行った。

M2

アムステルダム会合前にM11 EWG内で取りまとめ質問した点（電子的情報の活用が目指すところ等）について、ジョイントセッションで議論を行った。M2 EWGからはTechnical Specificationの検討開始にあたり、プレリミナリーな技術的コメントを受けた。

アムステルダム会合における進捗

(3) その他の議論

- ガイドラインのアウトライン構成（案）と執筆担当を決定した。
- ステークホルダーが多岐にわたるため、Engagement Strategyの検討を進めることとした。
- Technical Specificationの作成にあたり、Additional ExpertのサポートをAssemblyに要請することとした。

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

M11 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)
- ※現在は上記以外の団体からもオブザーバーが追加されている。
- * Rapporteur
 - * * Regulatory Chair

今後の予定

～2019年11月のシンガポール会合まで

2週間に1回程度の頻度でEWG全体で電話会議を行い、以下の検討を進めていく。必要に応じてトピックごとに追加の電話会議の実施も検討する。

- Clinical Protocol Templateのコンテンツ作成作業の継続
- ガイドライン案の作成作業
- 他のEWGsとの連携の継続（特にM2との連携はTechnical Specificationの要求事項を検討する上で重要）
- Engagement Strategyの検討

ご清聴ありがとうございました。
