

ICHシンガポール会合 即時内報告会

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)

新薬審査第二部 三上 素樹 (DTL)

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することで、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)

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
(内閣府特許推進工部省(監) 監受 厚生労働省特許推進課長通知))

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取組が図られている。
このような取組によるため、日・米・EU 三種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21日薬事課長官報第159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における三種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	10.1 患者の内訳	16.1.1 治験実施計画書及びその改訂
1. 標題ページ	10.2 治験実施計画書からの逸脱	16.1.2 症例監査用紙の基本（内容の異なるページのみ）
2. 概要	11. 有効性の評価	16.1.3 治験審査委員会の一考（確保された年月日、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
3. 目次	11.1 解析したデータセット	16.1.4 治験責任医師及び他の重要な治験参加者の一表及び治験（標準な（1ページ）履歴書又は治験の実施に関連する治験情報についての履歴書と同等の同等を含む）
4. 符号及び用語の定義一覧	11.2 入国統計学的及び他の基準値の特性	16.1.5 治験電話（調剤）実施又は治験依頼者の医学責任者の署名
5. 倫理	11.3 治験の進捗状況の測定	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
5.1 治験審査委員会（IRB）	11.4 有効性に関する成績及び個別患者データ一覧表	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）
5.2 治験の倫理的立場	11.4.1 有効性の解析	16.1.8 監査手順に関する資料、監査証明書（可能であれば）
5.3 患者への説明及び同意	11.4.2 統計・解析上の論点	16.1.9 統計手法に関する文書
6. 治験責任医師等及び治験管理組織	11.4.2.1 決定法による調整	
7. 標本	11.4.2.2 拡張又は欠測値の取扱い	
8. 治験の目的	11.4.2.3 中間解析者データモニタリング	
9. 治験の計画	11.4.2.4 多施設共同治験	
9.1 治験の全般的デザイン及び計画一記述	11.4.2.5 多施設共同治験	
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 治験の実施又は計画された解析に関する変更		
10. 治験対象患者		

9. 治験の計画

9.1 治験の全般的デザイン及び計画一記述

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

治験の構造化及び品質保証を行った
際に関する文書
必要な公表文獻
した症例
された症例
薬物投与データ（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

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・薬品等の指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

略語

コモン・テクニカルト・ドキュメント (CTD) は ICH M4 専門家委員会 (EM) によって定められた。本書では ICH M2 専門家委員会による電子化コンセンサス (Electronic Common Technical Document: eCTD) の仕様規定を、製薬企業から医師に送付するためのインストラクションを兼ね、同時に電子化、審査、ライフサイクル管理および保管を容易にすることを目的として、具体的に実施可能な電子化申請資料の編纂を示す。本書の目的は、企業から申請資料の送付の迅速に必要な仕様を提示することであり、企業側および規制側としていない。

序言

eCTDの仕様は、ICH M4 専門家委員会が発表した CTD の中で定められる。CTD は、モジュール、セクションおよびサブセクションに組織されている。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 仕様固有の仕様を定義している。

基本的に eCTD ではオープンスタンダードを利用する。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可能な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 専門家委員会が定めた CTD は、各国における申請に必要な申請書ではない。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): 申請書

- 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。仕様内容に影響を及ぼす変更としては、以下が考えられる (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）

→Clinical Protocol Templateの重要な論点（用語の定義、Scope、粒度（グラニュラリティ）等）に関する方針決定、他WG（E8、E9、M2）との連携、Technical Specificationに関する議論開始。

2019年11月

EWGによる対面会合（シンガポール会合）

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。

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）

→Clinical Protocol Templateの重要な論点（用語の定義、Scope、粒度（グラニュラリティ）等）に関する方針決定、他WG（E8、E9、M2）との連携、Technical Specificationに関する議論開始。

2019年11月

EWGによる対面会合（シンガポール会合）

アムステルダム会合後～シンガポール会合前までの進捗

- ガイドライン本文及びClinical Protocol Templateの初版ドラフト作成とICH各パーティでの予備的レビュー（統計に関するセクションは、ICH E9(R1)が最終化していなかったため含めず）
- 公開情報に基づくStakeholder Awarenessに関する取り組み（Management Committeeのサポート）
- ICH E9(R1) EWGメンバーとの継続的な連携
- M2/M11 連携サブグループでの電話会議によるTechnical Specificationの検討

シンガポール会場における進捗

(1) ガイドライン本文、Clinical Protocol Template

- ICH E6(R3)との関係を確認し、ICH M11の進捗状況を説明した。いくつかの課題が明らかとなった。
- ICH各パーティでの予備的レビューで寄せられたコメントについて、レビューした上で文書全体に関わるコメントについて整理した。
- ガイドライン本文及びClinical Protocol Template の細部にわたるコメントに対してもレビュー・整理を開始した。
- ICH E9(R1)のガイドライン最終版を確認し、Clinical Protocol Templateで修正が必要なセクションの検討を行い、今後の対応方針を整理した。

シンガポール会場における進捗

(2) Stakeholder Awareness

- Management CommitteeとStakeholder Awarenessの進め方について検討を行った。
 - ICHの規約に沿って公開情報に基づき進める
 - Stakeholder Awarenessで得られたディスカッションはM11にフィードバックする
 - ICH E8の進め方を参考に今後の方針を決めていく
 - Stakeholder Awarenessの実施時期や方法については、地域による柔軟性を許容する

シンガポール会場における進捗

(3) ワークプランの検討

- Step 1文書には、以下の文書を含むことで決定した。
 - ガイドライン本文
 - Clinical Protocol Template
 - Technical SpecificationのうちData model(terms, attributes, relationships)に関する文書
- 当初予定の2020年6月 Step 1到達は困難
 - Technical SpecificationのうちData model作成にリソースを注力する
 - 中間会場も検討したが、実施は困難であった
 - 次回バンクーバー会場でのICH M2メンバーとの連携会議も検討

ガイドライン発出までのキーマイルストーン

2020年6月→11月

テクニカルドキュメントのドラフト完成、12月にStep 2 sign-off

2021年7月→12月

パブリックコメントの募集終了

2021年11月→2022年6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

結論と今後の予定

- ICH-M11 EWGとして精力的にガイドライン作成を進めている。
- シンガポール会合までの取組みにより、ガイドラインのコンテンツ作成は大きく進んだ。
- M2/M11連携サブグループによるTechnical Specification作成の取組みも進んでいる。
- 当初予定の2020年6月 Step 1到達は困難と考えられるため、2020年11月のStep 1到達を目指す。

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)
 - CDSCO (インド)
 - 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

ご清聴ありがとうございました。
