

ICHアテネバーチャル会合 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

新薬審査第三部 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)

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 trial summary report, showing overlapping boxes representing different sections. The central box contains the following table of contents:

目次	10.1 患者の内訳
1. 標題ページ	10.2 治験実施計画書からの逸脱
2. 概要	11. 有効性の評価
3. 目次	11.1 解析したデータセット
4. 略号及び用語の定義一覧	11.2 A1 統計学的仮定後の基準値の特性
5. 倫理	11.3 治験の遵守状況の測定
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
5.2 治験の倫理的実施	11.4.1 有効性の効果
5.3 患者への疼痛及び同意	11.4.2 統計・解析上の論点
6. 治験責任医師等及び治験管理組織	11.4.2.1 共通法による調整
7. 結果	11.4.2.2 中間解析者データモニタリング
8. 治験の目的	11.4.2.4 多施設共同治験
9. 治験の計画	11.4.2.5 多変量比較・多変量
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	

Other visible text in the diagram includes:

- 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25号 (内閣府) 厚生労働省医政局長通知)
- 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25号 (内閣府) 厚生労働省医政局長通知)
- 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 A1 統計学的仮定後の基準値の特性
- 11.3 治験の遵守状況の測定
- 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 有効性の効果
- 11.4.2 統計・解析上の論点
- 11.4.2.1 共通法による調整
- 11.4.2.2 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基本
- 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 (厳密な (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)
- 16.5.1 治験電話 (調剤) 医師又は治験依頼者の医学責任者の署名
- 16.5.6 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
- 16.7.7 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
- 薬物用量データ (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をばかするための、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーションが促進されている。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促進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) 一般的な物に係る文書
(10) 医薬・薬器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・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システム (Electronic Common Technical Document: eCTD) の仕様定義を、製薬企業から規制当局に対するためのインストラクションと定義され、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、は、目的に、国際的な電子化申請資料の標準を示す。本仕様書の目的は、企業から規制当局の電子化申請資料の提供を促進することであり、企業間の互換性を保証することではない。

序言

eCTDの仕様は、ICH M4 専門家委員会が発した CTD の中で定義される。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。その内容は審査する際の基準として、CTD で規定された目的の構成レベルに必要場合は eCTD 仕様固有の情報が定義されている。

基本的に eCTD 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。

略語

M4 専門家委員会が定義された 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求 (モジュール 2 から 5) についての規定がある。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構成
- 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、申請と並に変更が生じることが想定される。仕様の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
 - 地域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/標準が提出された場合
 - 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/運用に基づく場合

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）

→Clinical Protocol Templateのドラフトに対する各パーティーレビューで挙げた全体に関わるコメントに関する方針決定、Technical Specificationは第一段階としてBasis of RequirementsとTechnical Descriptionを含むことの決定、各地域でのStakeholder Awarenessの進め方の決定。

2020年5月

EWGによるバーチャル会合（バンクーバー会合の代替）

→Technical Specificationについて、Basis of RequirementsとTechnical Descriptionのドラフトのレビューを行った。

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）

→Clinical Protocol Templateのドラフトに対する各パーティーレビューで挙げた全体に関わるコメントに関する方針決定、Technical Specificationは第一段階としてBasis of RequirementsとTechnical Descriptionを含むことの決定、各地域でのStakeholder Awarenessの進め方の決定。

2020年5月

EWGによるバーチャル会合（バンクーバー会合の代替）

→Technical Specificationについて、Basis of RequirementsとTechnical Descriptionのドラフトのレビューを行った。

- アテネ・バーチャル会合に向けた Clinical Protocol Templateのレビュー
- Stakeholder Awarenessの継続（日本では2020年11月にDIA日本年会で実施）
- 関連のある他のICH 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

アテネ・バーチャル会合における進捗

Clinical Protocol Template

- アテネ・バーチャル会合までのレビューに基づき、2週間にわたる電話会議を行い、セクションごとに検討を進めた。
- 文書内での重複する記載の整備、見出し（headings）の調整、他のICHガイドラインが参照可能な項目の整理、複数項目にわたっていた情報の集約化等を行った。
- その他、Protocol Template全体に関する議論及びキーマイルストーンまでの作業計画の検討を行った。

ガイドライン発出までのキーマイルストーン

Work Planより : https://database.ich.org/sites/default/files/Revised_M11_EWG_WorkPlan_2020_0504.pdf

	<ul style="list-style-type: none">ガイドライン本文Clinical Protocol TemplateTechnical Specification (Basis of Requirements, Technical Description)	<ul style="list-style-type: none">Technical Specification (Electronic Exchange)
2021年5月	Step 1 sign-off	
2021年9月	Step 2 endorsement	
2021年11月		Step 1 sign-off
2022年2月		Step 2 endorsement
2022年6月	パブリックコメント募集完了	
2022年12月		パブリックコメント募集完了
2023年5月	Step 3 sign-off、 Step 4 adoption	

COVID-19の影響等により、上記の予定は変更となる可能性がある。

結論と今後の予定

- COVID-19感染拡大が継続しているなか、バーチャル会合を活用することで、ガイドラインのコンテンツ作成は大きく進んだ。
- 2021年初頭に予定しているStep 1到達前のClinical Protocol Templateの最後の各パーティーレビューに向け、最終調整を進めている。

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。
