

# 第47回 ICH即時報告会（ベルリン会合）

M11：電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書  
(Clinical electronic Structured Harmonised Protocol)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
新薬審査第一部  
坂口 宏志

# 背景

## 治験実施計画書に関する現況

- 現在、ICH E6等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、米国NIHは各々で臨床試験のプロトコルのテンプレートを作成している。

## 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。

コンセプトペーパーアウトラインより

# 現状では…

## プロトコルA

### 目次

1. 治験実施計画書の要約
2. 治験実施スケジュール
3. 緒言
4. 目的及び評価項目
5. 治験デザイン
6. 治験対象集団
7. 治験薬及び併用薬
8. 中止基準
9. 治験の評価と手順
10. 統計学的考察
11. Reference
12. Appendix

## プロトコルB

### 目次

- 治験計画の概要
1. 略語及び用語の定義
  2. 背景情報
  3. 治験の目的
  4. 対象
  5. 試験デザイン
  6. 評価項目
  7. 試験方法
  8. 併用薬及び併用療法
  9. 検査・観察項目及び時期
  10. 有害事象
  11. 中止基準
  12. 治験薬
  13. 統計解析
  14. 倫理
  15. 治験薬実施計画書の遵守、逸脱及び改訂
  16. 治験の終了、中止及び中断
  17. 症例報告書
  18. 原資料の直接閲覧
  19. 治験の品質管理及び品質保証
  20. 記録の保存
  21. 公表
  22. 治験実施期間
  23. 治験実施体制
  24. 参考文献

# 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。

コンセプトペーパーアウトラインより

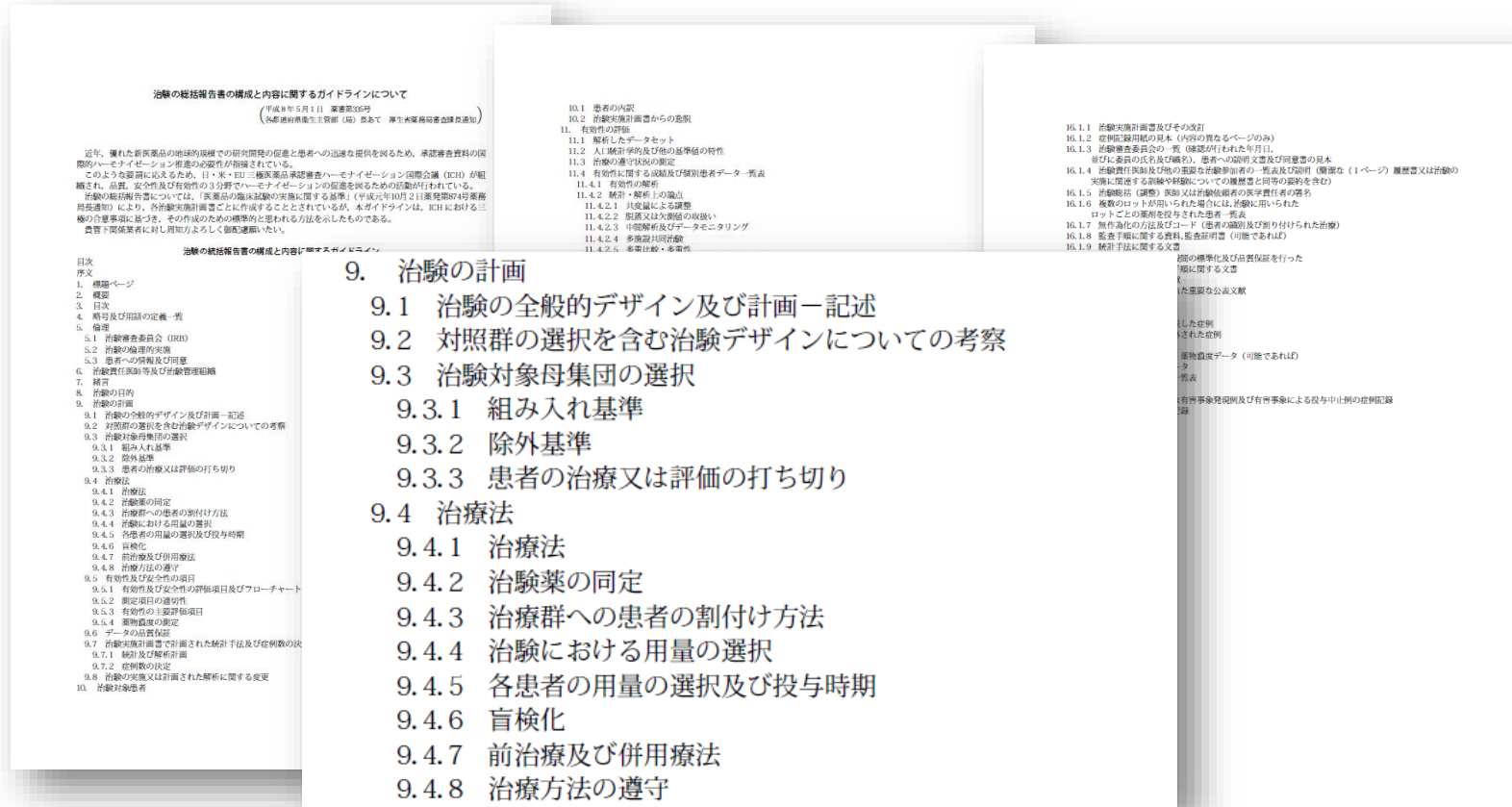


Clinical **electronic Structured** Harmonised Protocol

# 構造化・電子化された文章の例：CSR

## 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で構造化されている。



# 構造化・電子化された文章の例:CTD/eCTD

## ICH-M4/M8

「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について」、「電子化コモン・テクニカル・ドキュメント (eCTD) による承認申請について」で、構造化及び電子化されている。

### 第一 趣旨

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者供はかるため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーションが推進されている。このような要請に応えるため、国際製薬和国際会議 (ICH) が組織され、新医薬品の承認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・ドキュメント (国際共通化資料)」(以下「CTD」という。) が企業は、承認申請書に添付すべき資料の編纂作業の重複を軽減し、承認申請にかかる情報交換を促進し、もって有効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) 一般の名前に関する文書
- (10) 毒薬・劇薬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 臨床の有効性
  - 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

#### 総論

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) は ICH M4 専門家委員会 (EWG) によって定められた。本文書では ICH M8 専門家委員会による電子化コモン・ドキュメント (Electronic Common Technical Document) (eCTD) の仕様書(規格)を企業から当局に送付するためのインタフェースと定義され、同時に電版、書式、ソフトウェア管理および保存を標準にすることを規定し、入れている。技術的な電子化仕様の標準を定す。本仕様書の目的は、企業から当局資料の電子化に必要な仕様を提供することであり、企業間および規制当局間とは異なる。

#### 背景

eCTD仕様は、ICH M4 専門家委員会が発表した CTD の中で定義される。CTD には、モジュール、セクションおよび文書の編成が記載されている。以下内容を定義する際の基準として、CTD で規定された編成とレベルは必要に応じて eCTD の編成の参照決定される。

基本的に eCTD にはオープンスタンダードを利用する。一般には、広く利用されている国際標準とみなすことができるようなオープンスタンダード (企業標準 standard) を含む。が望ましい。

#### 範囲

M4 専門家委員会が定義された CTD は、各薬品における申請に必要な資料を含む。CTD には通常、申請書(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 は「第1部 (モジュール1): 申請書」

- 申請資料内および申請資料間の検索
- eCTD 全体およびその後の修正/変更申請に渡るナビゲーション

#### 仕様変更管理

eCTD仕様は、年月と異なると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、または内容と構造が異なると、異なるレベルが追加された場合
- 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)が見出された場合
- 新たな構造的要件が加わった場合
- 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になる場合もある。

# プロトコルテンプレートでは…

## ICH-M11

単一のトピックにおいて、治験実施計画書について構造化及び電子化の両方を目指すもの

**ガイドライン** CH M11 Guideline

ICH HARMONISED GUIDELINE  
STRUCTURE AND CONTENT OF A CLINICAL PROTOCOL  
M11  
ICH Consensus Guideline

TABLE OF CONTENTS

- 1. INTRODUCTION .....
- 1.1 Background .....
- 1.2 Purpose .....
- 1.3 Scope .....
- 2. GENERAL DESIGN PRINCIPLES .....
- 2.1 Clinical Electronic Structured Harmonised Protocol - Template .....
- 2.2 Clinical Electronic Structured Harmonised Protocol - Technical Specification .....
- 3. TEMPLATE CONVENTIONS AND DESIGN .....

**テンプレート**

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

CLINICAL ELECTRONIC STRUCTURED HARMONISED PROTOCOL (CESHARP)

M11 TEMPLATE

Draft version  
Endorsed on 27 September 2022  
Currently under public consultation

**技術仕様**

ICH HARMONISED GUIDELINE

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

CLINICAL ELECTRONIC STRUCTURED HARMONISED PROTOCOL (CESHARP)

M11 TECHNICAL SPECIFICATION

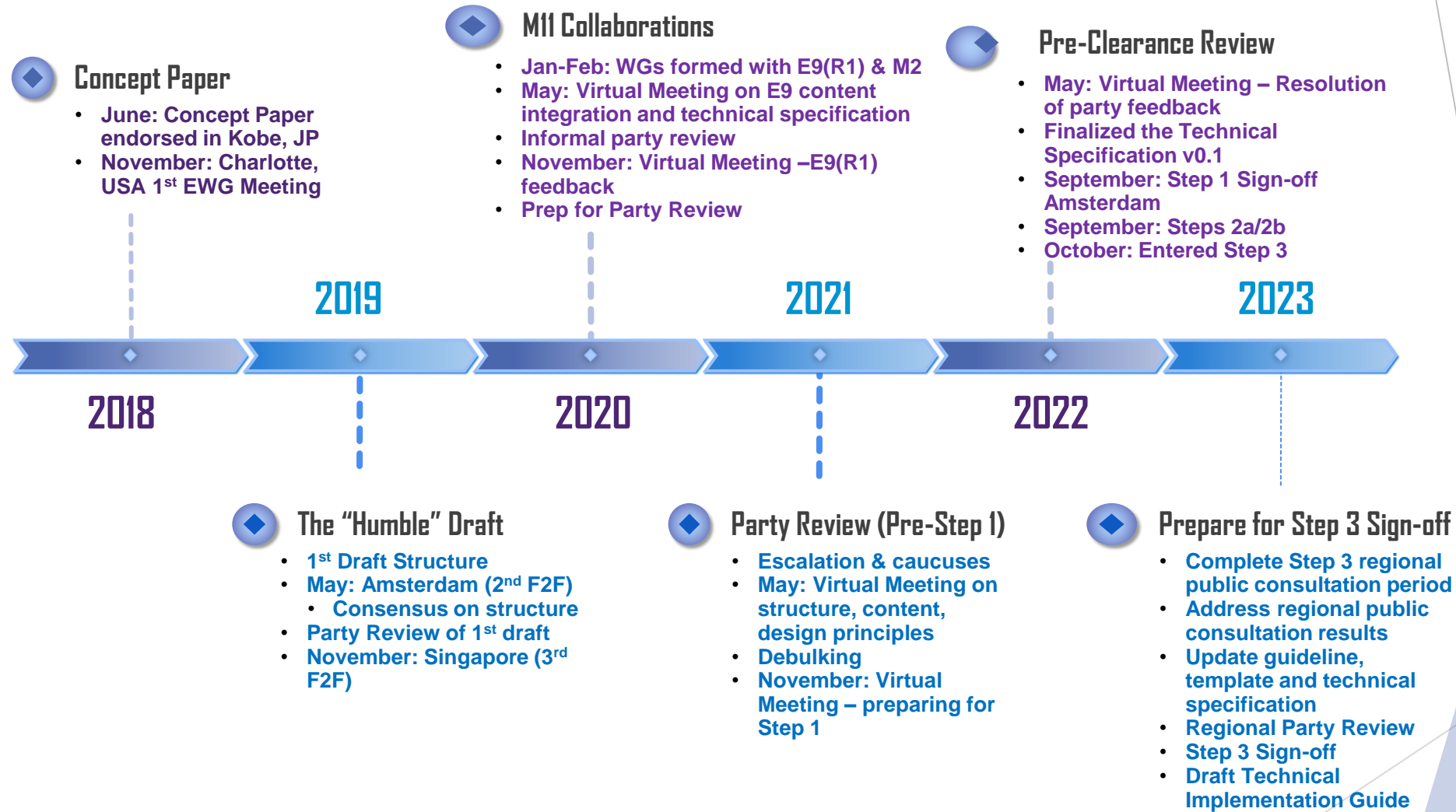
Draft version  
Endorsed on 27 September 2022  
Currently under public consultation

# M11 を構成する3つの文書

- ガイドライン本文：テンプレート及び技術仕様の設計原則等について言及
- テンプレート（Template）：項目名（header）、共通文章（common text）等を含むプロトコルのテンプレート
- 技術仕様（Tech Spec）：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



# これまでのM11の活動の経緯



本邦では2023年1月18日～3月17日までパブコメ募集がなされた

# ベルリン会合前の状況

- ▶ 2023年に行われたパブコメにおいて、ガイドライン・テンプレート・技術仕様に対して約2,300のコメントが寄せられ、EWGとしてコメント対応方針を検討を開始した。
- ▶ 統計関連に関するコメントについては、EMA・FDA・PMDAの統計担当者からなるグループに対応案の検討について協力を依頼した。
- ▶ M2との協調の下、SDO（Standard Development Organization）であるHL7 Vulcan - CDISCと技術仕様の詳細等に関する開発に着手した。

# 対面会合における成果の概要 -パブコメ対応-

- ▶ ベルリン会合で対応予定としていた500超のコメントについては、概ね合意に至った。
- ▶ 規制当局（FDA-EMA-PMDA）の統計関係者からなるグループとディスカッションを行い、検討の過程の共有やフィードバックを行った。

# 対面会合における成果の概要 -技術仕様-

- ▶ M2 sub teamともディスカッションを行い、技術仕様はテンプレートを技術的に表現したものであるとする位置づけや今後の進め方を明確化するとともに、CDISCとも用いる用語に関する議論を開始した。
- ▶ 2023年のパブコメ時には開発の初期段階であったことから、必要な情報を含めた上で、再度パブコメを行うこととした。
- ▶ 技術仕様のパブコメにあたっては、テンプレートを参照文書として併せて公表する予定。

# 対面会合における成果の概要 -TIG-

- ▶ FHIR形式での実装可能とするTIG(Technical Implementation Guide)についても、重要な成果物であることを確認。
- ▶ ガイドライン・テンプレート・技術仕様の3文書の作成のタイムラインとは独立して、TIGの開発を並行して進める。

# 対面会合における成果の概要 - Work Plan-

- ▶ 対面会合での進捗を踏まえ、Work Planの再検討をおこなっており、現在引き続き検討中

# M11 EWG参加団体

- MHLW/PMDA
  - FDA \*
  - EMA \*\*
  - Health Canada
  - ANVISA (ブラジル)
  - 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)
  - SFDA (サウジアラビア)
  - JPMA
  - PhRMA
  - EFPIA
  - BIO  
(Biotechnology Industry Organization)
  - IFPMA  
(International Federation of Pharmaceutical  
Manufacturers & Associations)
  - IGBA  
(International Generic and Biosimilar Medicines  
Association)
- \* Rapporteur  
\*\* Regulatory Chair

ご清聴ありがとうございました。