ICH福岡会合　即時報告会

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)

医薬品医療機器総合機構
新薬審査第一部
坂口 宏志

背　景

現在の状況

- 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、レビューや情報交換の効率化が期待される。

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。

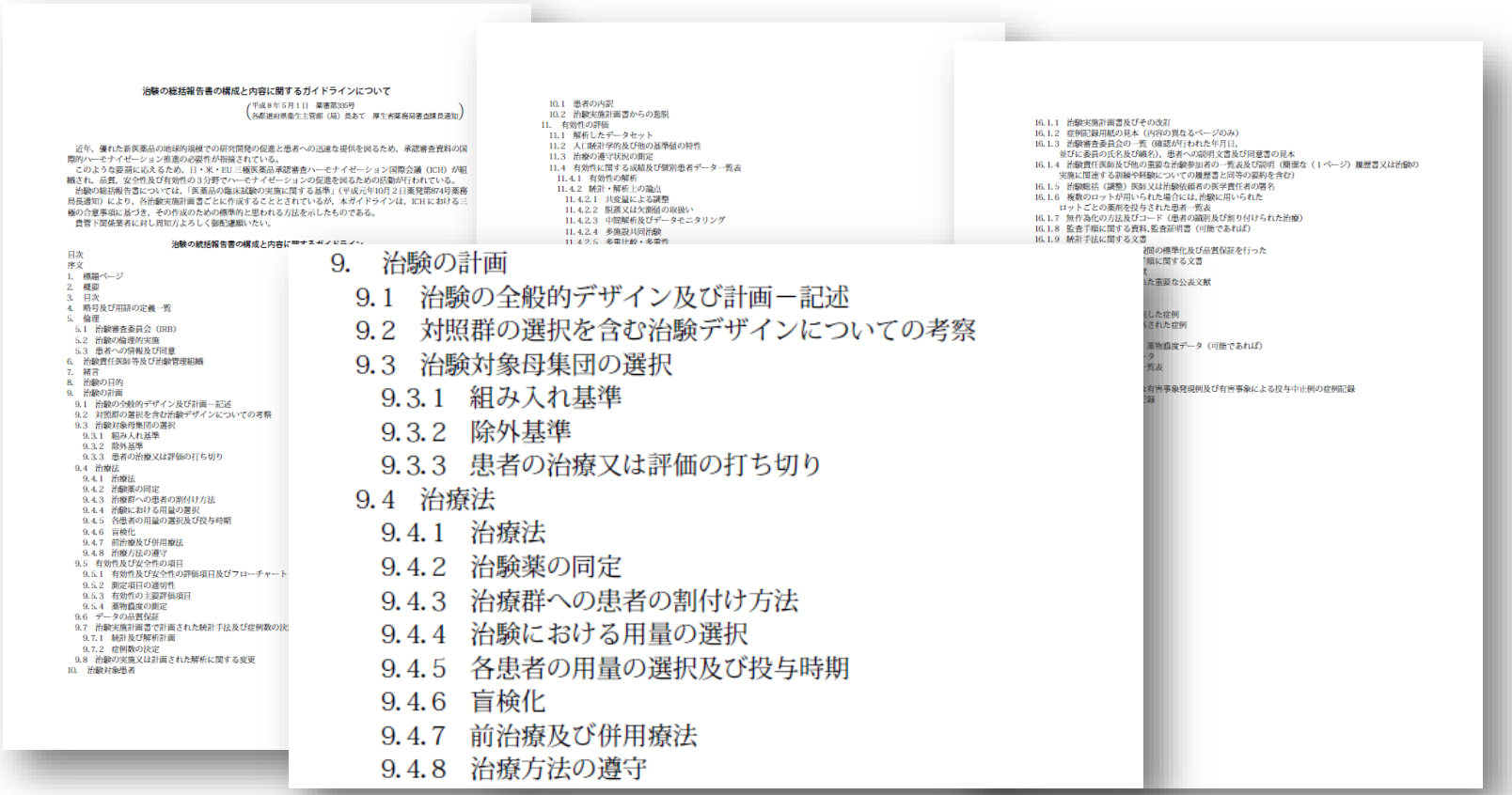
コンセプトペーパーアウトラインより

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



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　薬審第335号
各都道府県衛生主管部（局）長あて　厚生省薬務局審査課長通知）

近年、優れた新医薬品の地球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ー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ー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分野でハー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２日薬発第874号薬務局長通知）により、各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方よろしく御配慮願いたい。

治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン

日次
序文
1.　標題ページ
2.　概要
3.　日次
4.　略号及び用語の定義一覧
5.　倫理
　5.1　治験審査委員会（IRB）
　5.2　治験の倫理的実施
　5.3　患者への情報及び同意
6.　治験責任医師等及び治験管理組織
7.　補償
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項目
　　9.5.1　有効性及び安全性の評価項目及びフローチャート
　　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
　　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　人口統計学的及び他の基準値の特性
　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　有効性の解析
　　11.4.2　統計・解析上の論点
　　11.4.2.1　共変量による調整
　　11.4.2.2　脱落又は欠測値の取扱い
　　11.4.2.3　中間解析及びデータモニタリング
　　11.4.2.4　多施設共同治験
　　11.4.2.5　多重比較・多重性

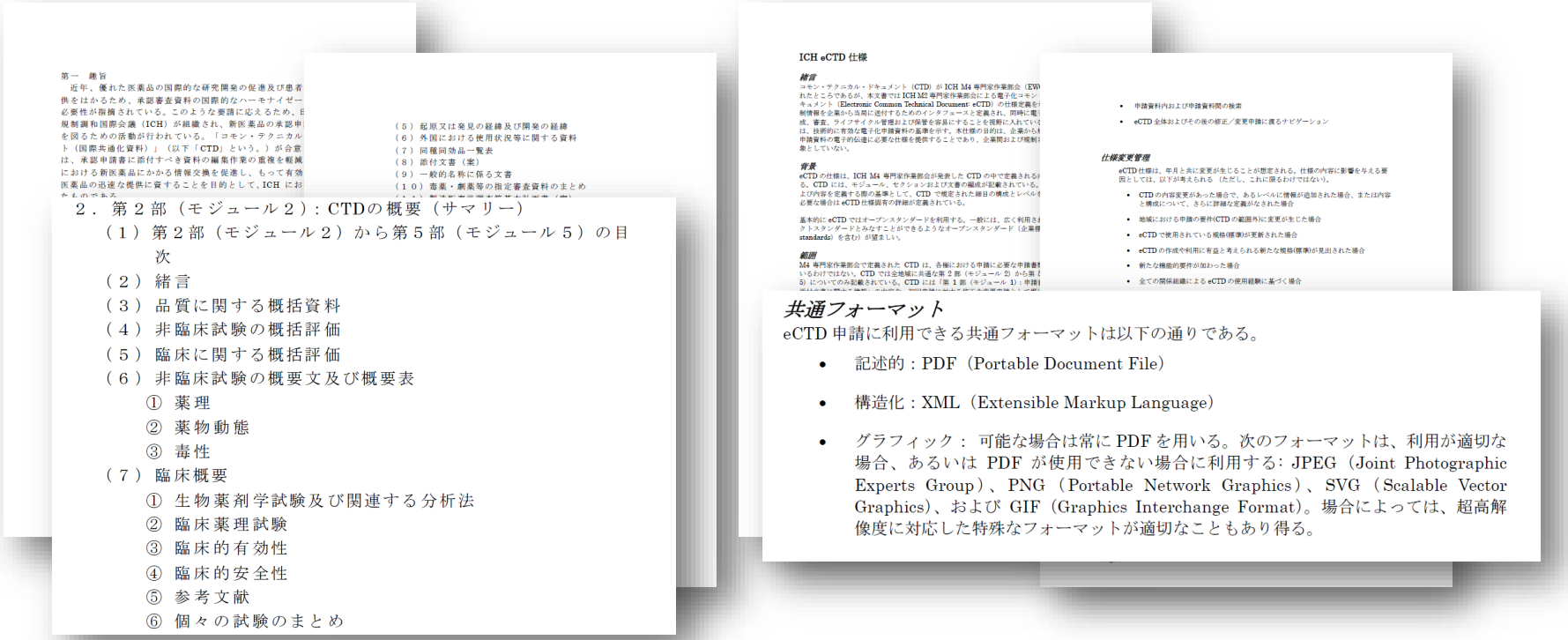
16.1.1　治験実施計画書及びその改訂
16.1.2　症例記録用紙の見本（内容の異なるページのみ）
16.1.3　治験審査委員会の一覧（承認が行われた年月日，
　　並びに委員の氏名及び職名），患者への説明文書及び同意書の見本
16.1.4　治験責任医師及び他の重要な治験参加者の一覧表及び説明（簡潔な（１ページ）履歴書又は治験の
　　実施に関連する訓練や経験についての履歴書と同等の資料を含む）
16.1.5　治験総括（調整）医師又は治験依頼者の医学責任者の署名
16.1.6　複数のロットが用いられた場合には，治験に用いられた
　　ロットごとの薬剤を投与された患者一覧表
16.1.7　無作為化の方法及びコード（患者の識別及び割り付けられた治療）
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

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

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（M4）で構造化され、さらにM8で電子化されている。



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
供をはかるため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼー
必要性が指摘されている。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
を図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
は、承認申請書に添付すべき資料の編集作業の重複を軽減
における新医薬品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

（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（案）
（９）一般的名称に係る文書
（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

緒言

コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）が ICH M4 専門家作業部会（EWG
れたところであるが、本文書では ICH M2 専門家作業部会による電子化コモン
キュメント（Electronic Common Technical Document: eCTD）の仕様定義を
制情報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
成、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視野に入れてい
は、技術的に有効な電子化申請資料の基準を示す。本仕様の目的は、企業から
申請資料の電子的伝達に必要な仕様を提供することであり、企業間および規制
象としていない。

背景

eCTD の仕様は、ICH M4 専門家作業部会が発表した CTD の中で定義される
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。
より内容を定義する際の基準として、CTD で規定された細目の構成とレベル
必要な場合は eCTD 仕様固有の詳細が定義されている。

基本的に eCTD ではオープンスタンダードを利用する。一般には、広く利用さ
クトスタンダード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
standards）を含む）が望ましい。

範囲

M4 専門家作業部会で定義された CTD は、各種における申請に必要な申請書
いるわけではない。CTD では全地域に共通な第 2 部（モジュール 2）から第
5）についてのみ記載されている。CTD には「第 1 部（モジュール 1）：申請

- 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、年月と共に変更が生じることが想定される。仕様の内容に影響を与える要因としては、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
- 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
- 新たな機能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。

プロトコルテンプレートでは…

ICH-M11

単一のトピックで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

M11を構成する3つの文書

文書	概要
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）、項目内の共通文章（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

Our M11 Journey So Far…

Concept Paper

- June: Concept Paper endorsed in Kobe, JP
- November: Charlotte, USA 1st EWG Meeting

M11 Collaborations

- Jan-Feb: WGs formed with E9(R1) & M2
- May: Virtual Meeting on E9 content integration and technical specification
- Informal party review
- November: Virtual Meeting –E9(R1) feedback
- Prep for Party Review

Pre-Clearance Review

- May: Virtual Meeting – Resolution of party feedback
- Finalized the Technical Specification v0.1
- September: Step 1 Sign-off Amsterdam
- September: Steps 2a/2b
- October: Entered Step 3

2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023

The "Humble" Draft

- 1st Draft Structure
- May: Amsterdam (2nd F2F)
  - Consensus on structure
- Party Review of 1st draft
- November: Singapore (3rd F2F)

Party Review (Pre-Step 1)

- Escalation & caucuses
- May: Virtual Meeting on structure, content, design principles
- Debulking
- November: Virtual Meeting – preparing for Step 1

Prepare for Step 3 Sign-off

- Complete Step 3 regional public consultation period
- Address regional public consultation results
- Update guideline, template and technical specification
- Regional Party Review
- Step 3 Sign-off
- Draft Technical Implementation Guide

福岡会合前の状況

- パブコメにおいて寄せられたコメントに対して、前々回ベルリン会合、前回プラハ会合を通じて対応し、テンプレートに関してはほぼ対応終了。
- 改訂されたテンプレートに基づき、技術仕様のアップデートも開始
- プロトコルの各記載箇所で用いる統制用語（Controlled Terminology）について、CDISCの協力を得つつ開発を行い、概ね合意に至った。
- M11で使用する上記統制用語の管理等に関するCDISCとのMoUについて、M2-M11で合意に至り、福岡会合での承認を要求
- EMA・FDA・PMDAの統計担当者及び業界からの統計担当者からなるサブグループから、テンプレートにおける統計関連に関する記載箇所（例：Estimandの記載方法等）の修正案を受領

本対面会合における成果の概要

- テンプレート本文については概ね作成終了
- 上記テンプレートに基づき、技術仕様に関して、M2も含めて議論・検討を継続
  *技術仕様はテンプレートを技術的に表現したものであり、基本的には新たな大きな議論は発生しない見込み
- MCによるCDISCとのMoUの承認
- トレーニングマテリアルに関する議論を開始

今後の予定

時期	作業内容
2024/9～10	Party review（ガイドライン・テンプレート・技術仕様）
2024/12	Party reviewで得られたコメントに対する対応完了
～2025/3	技術仕様に関するパブコメ
2025/6	上記パブコメに対するコメント対応完了
2025/9	ガイドライン・テンプレート・技術仕様に関するQC完了
2025/11	ガイドライン・テンプレート・技術仕様に関するStep 3/4 sign-off

現時点の予定です

M11 EWG参加団体（参考）

- 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。