

ICHシンガポール会合 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の作成
- 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仕様も作成

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

<p>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25号 (各都道府県衛生主管課(局) 長あて 厚生省薬務局審査課長通知)</p> <p>近年、優れた新医薬品の臨床的価値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。</p> <p>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取組が行われている。</p> <p>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4号(医薬品局長通知))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。</p> <p>貴省庁関係業務に対し周知方法として、御覧願う。</p>	<p>10.1 患者の同意 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 治療の遵守状況の測定 11.4 有効性に関する結果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 尺度量による結果 11.4.2.2 結果又は予測値の取扱い 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 希発性副作用・重篤性</p>	<p>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(議決が行われた年月日、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(標準的な1ページ) 離脱又は治験の実施に関連する訓練や経験についての離脱書と同等の契約を含む) 16.1.5 治験報告(標準)表紙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を付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</p>
<p>目次 序文 1. 概要ページ 2. 概要 3. 目次 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 患者への説明及び同意 6. 治験責任医師等及び治験管理組織 7. 結語 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 併用法 9.4.2 併用薬の同定 9.4.3 治療群への患者の割り付け方法 9.4.4 治療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 測定項目の選択 9.5.3 有効性の主要評価項目 9.5.4 薬物動態の測定 9.5.5 データの品質保証 9.6 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</p>	<p>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 併用薬の同定 9.4.3 治療群への患者の割り付け方法 9.4.4 治療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</p>	<p>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 併用薬の同定 9.4.3 治療群への患者の割り付け方法 9.4.4 治療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</p>

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へはかるため、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・ドキュメント（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複を軽減し、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

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

- （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（案）
- （9）一般的名称に係る文書
- （10）患部・創薬等の指定審査資料のまとめ

ICH eCTD仕様

総論

「コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）」がICH M4 専門家作業部会（ED）によって定められ、本文書ではICH M8 専門家作業部会による電子化コモン・ドキュメント（Electronic Common Technical Document: eCTD）の仕様規定を、製薬企業から当局に提出するためのインフラワークと定義され、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視野に入れている。技術的に有効な電子化申請資料の基準を示す。本仕様書の目的は、企業から申請資料の電子化の提出に必要な仕様を規定することであり、企業間および規制当局としていない。

背景

eCTDの仕様は、ICH M4 専門家作業部会が策定したCTDの中で定義されている。CTDとは、モジュール、セクションおよび文書の編纂が規定されている。上記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とレベルが必要な場合は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、広く利用されている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（企業標準（standard）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、各欄における申請に必要な申請資料を含む。CTDでは全地域に共通な第2部（モジュール2）から第5部（モジュール5）までの内容が規定されている。CTD（第1部（モジュール1））申請資料は、各欄における申請に必要な申請資料を含む。

- 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増加された場合、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で定義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。

プロトコルテンプレートでは…

ICH-M11

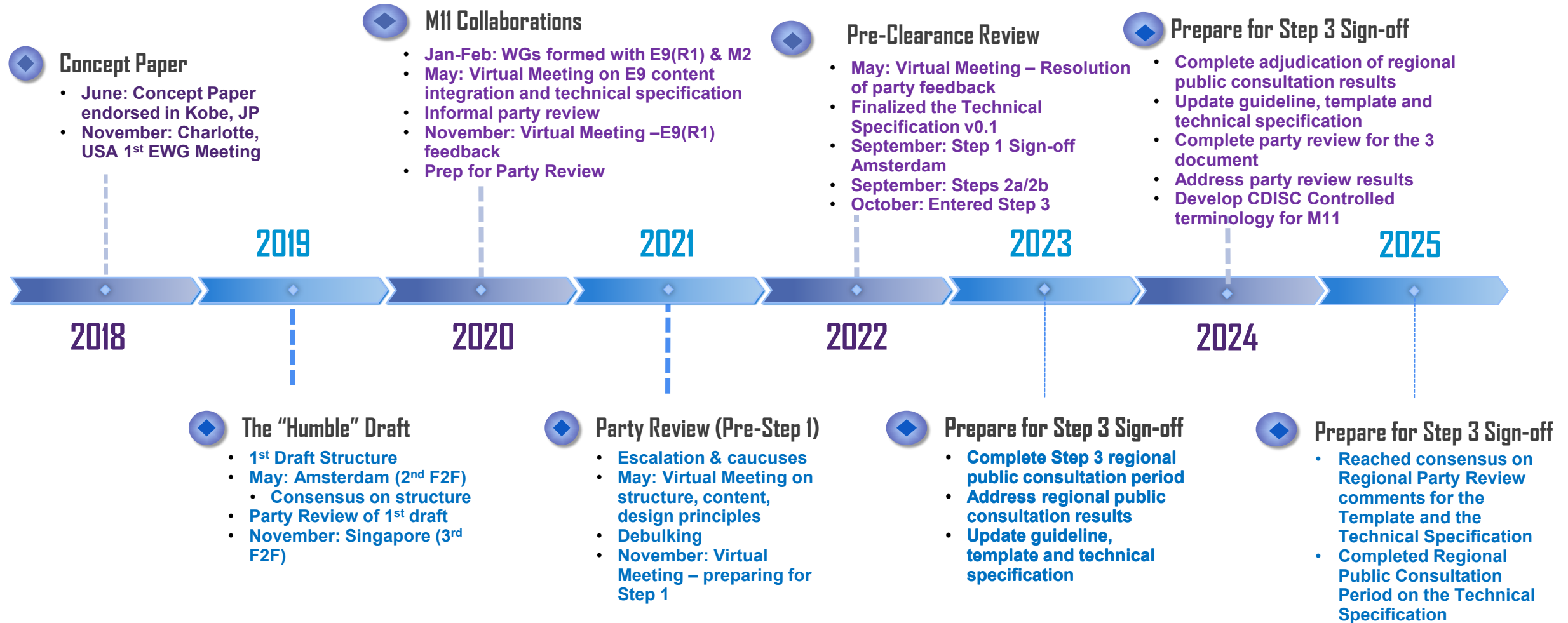
単一のトピックで治験実施計画書について構造化及び電子化の両方を目指す



M11を構成する3つの文書

文書	概要
ガイドライン本文	試験実施計画書テンプレート及び技術仕様の設計原則等を説明が示される
試験実施計画書テンプレート	試験実施計画書のテンプレートであり、構成、項目名、共通文章等が示される
技術仕様	試験実施計画書を電子的に構造化する際に基礎となる情報が示される

これまでの検討の経緯



シンガポール会合前の状況

- 2024年に実施したパーティーレビューで得られたコメント対応を完了し、テンプレート及び技術仕様をアップデート
- アップデートされた技術仕様について、2回目のパブコメで得られたコメントに対応
- トレーニングマテリアルの作成を開始

本対面会合における成果の概要

- ガイドライン、テンプレート、技術仕様についてStep 3/4 sign-offに到達
- トレーニングマテリアルの各モジュールについて議論を行った。
基本的にはプロトコルの記載ではなく、テンプレートの作成方法に関する内容を提供する予定。
- テンプレート等のメンテナンスの体制に関する議論を開始した。

プロトコルテンプレートの構成

1 Protocol Summary	8 Trial Assessments and Procedures
2 Introduction	9 Adverse Events, Serious Adverse Events, Product Complaints, Pregnancy and Postpartum Information
3 Trial Objectives and Associated Estimands	10 Statistical Considerations
4 Trial Design	11 Trial Oversight and Other General Considerations
5 Trial Population	12 APPENDIX: Supporting Details
6 Trial Intervention And Concomitant Therapy	14 APPENDIX: Glossary Of Terms And Abbreviations
7 Participant Discontinuation of Trial Intervention and Discontinuation or Withdrawal From Trial	15 APPENDIX: References

<https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>

テンプレートと技術仕様の関係

テンプレート：

- Human-readableな文書であり、構成・項立てが視覚的に表示されると共に、各項に記述する内容も簡潔に記載される。

技術仕様：

- 試験実施計画書テンプレートを技術的に表現した文書であり、電子的に構造化するにあたって必要となる基礎的な情報を提供する文書
- 試験実施計画書テンプレートでは記載しきれていない試験実施計画書の構成の詳細や用いるべき用語等、試験実施計画書作成に関するルールが記述される。

テンプレートと技術仕様との関係

試験実施計画書テンプレートの記載

5.2 Inclusion Criteria

Inclusion criteria are characteristics that define the trial population, i.e., those criteria that every potential participant must satisfy to qualify for trial enrollment.

To be eligible to participate in this trial, an individual must meet all the following criteria:

<#> <Inclusion Criterion>

Add criteria as needed. Consider numbering the criteria sequentially.

実際は以下のように構築

- ① 番号を付す
- ② 選択基準をテキストで記載
- ③ 必要に応じて上記の構造を繰り返す

実際の試験実施計画書の記載

5.2 Inclusion Criteria

To be eligible to participate in this trial, an individual must meet all the following criteria:

- 1 xxx
- 2 yyy
- 3 zzz

テンプレートと技術仕様の関係

5.2 Inclusion Criteria

Inclusion criteria are characteristics that define the trial population, i.e., those criteria that every potential participant must satisfy to qualify for trial enrollment.

To be eligible to participate in this trial, an individual must meet all the following criteria:

<#> <Inclusion Criterion>

Add criteria as needed. Consider numbering the criteria sequentially.

Term (Variable)	<#>
Data Type	Number
Data (D), Value (V) or Heading (H)	D
Definition	N/A
User Guidance	Add criteria as needed. Consider
Conformance	Optional
Cardinality	One to one
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2
Value	# is an integer <criterion identifier>
Business rules	Value Allowed: Yes Relationship: 5.2 Inclusion Criteria Concept: Sequential number
Repeating and/or Reuse Rules	Yes, repeatable for each inclusion

Term (Variable)	<Inclusion Criterion>
Data Type	Text
Data (D), Value (V) or Heading (H)	D
Definition	C25532 For review purpose, see definition of the controlled terminology below The criteria in a protocol that prospective participants must meet to be eligible for participation in a study.
User Guidance	Add criteria as needed. Consider numbering the criteria sequentially.
Conformance	Required
Cardinality	One to one
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2
Value	Text
Business rules	Value Allowed: Yes Relationship: to Number #, 5.2 Inclusion Criteria Concept: C25532
Repeating and/or Reuse Rules	Yes, number consecutively, repeatable for each inclusion criteria, if deleted do not replace, do not duplicate

統制用語の使用

試験実施計画書で頻出する用語は、試験実施計画書間で同一の用語が用いられるよう統制用語（Controlled terminology）が設定されている

Term (Variable)	[Control Type]
Data Type	Valid Value
Data (D), Value (V) or Heading (H)	V
Definition	C49647 For review purpose, see definition of the controlled terminology below A characterization or classification of the comparator against which the study intervention is evaluated.
User Guidance	Control method (for example, placebo, active comparator, low dose, historical, standard of care, sham procedure, or none [uncontrolled])
Conformance	Required
Cardinality	One to one; One to Heading; One to Sponsor Protocol Identifier
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	1.1.2
Value	Placebo (C49648); Active Comparator (C49649); Dose Response (C120841); Different Dose or Regimen (CNEW); External (CNEW); Sham procedure (C184727); or No Control (C120841)
Business rules	Value Allowed: Yes Relationship: Row Title; Sponsor Protocol Identifier Concept: C49647
Repeating and/or Reuse Rules	No

用いるべき統制用語と、それを特定するコード（C code）はテンプレートではなく技術仕様に記載

今後の予定

時期	作業内容
2026/5	トレーニングマテリアル完成

現時点の予定です

- 上記の他、継続的にメンテナンスを行うためのプロセスについても検討を行う予定。
- 今後、Step5に向け、日本語版の作成を行う。

本邦での実装に向けて

現時点での見込みです

- 当面は、治験届提出時等には従前どおりPDFでの提出を受け付ける。
- プロトコルの構造については、ICH M11プロトコルテンプレートに準拠することを推奨する。
- 電子化されたプロトコルの提出の受け入れや、受け入れる場合の詳細については、今後の状況も踏まえて検討する予定。

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。