

ICH M11: Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP)

テンプレート案の説明

日本製薬工業協会

土屋 悟

津森 桂子

Contents



テンプレートの概要



設計原則 : Design Principles



テンプレートの構成・使用方法



テンプレートで使用する用語



テンプレートの利用事例

ICH M11 目的とベネフィット – テンプレート (1/2)

- テンプレートは、目次、共通見出し及び内容を含む、試験実施計画書のフォーマットと構造を提示する。
- 試験実施計画書テンプレートの使用は、治験依頼者又は自ら治験を実施しようとする者が、完成された、曖昧さのない、よく整理された、他のICHガイドラインで示されたクオリティ・バイ・デザインの原則に沿った試験実施計画書を作成する助けとなる。

ICH M11 目的とベネフィット – テンプレート (2/2)

- 試験実施計画書間で一貫性をもって、かつ同じ配置で情報を伝えることにより、試験実施計画書テンプレートは、治験依頼者、治験責任医師等、実施医療機関のスタッフ、試験の参加者、倫理委員会、規制当局等の関係者に価値を提供することを意図している。

ガイドラインの要約 – テンプレート

- テンプレートは、臨床試験の実施に最も重要な情報（例えば、概要、概略図、評価スケジュール）を冒頭に配置して設計されている。
- 臨床試験固有の情報はテンプレートの前の方にあり、参照すべき情報の詳細及びより一般的な（臨床試験固有ではない）情報は、一般的留意事項と付録にある。
この構成は、臨床試験の実施上の有用性のために採用した。
- 全ての内容（一般的留意事項を含む本文と付録）は、同等の重みと厳密さを有している。

重要な原則 – テンプレート (1/3)

- テンプレートは、臨床試験の立案、計画変更、審査、実施及び完了並びに試験実施計画書の情報の交換における一貫性と効率性を促進するために、調和された標準的な試験実施計画書を支持する一般原則に基づいて設計された。

【原則】

- ✓ 共通の中核となる内容 (core content) を構築する
- ✓ 利害関係者のニーズに応える
- ✓ 電子的交換の内容を定義する
- ✓ 内容の再利用 (content re-use) を意図する
- ✓ 柔軟性を維持する

重要な原則 – テンプレート (2/3)

✓ 共通の中核となる内容 (core content) を構築する

- テンプレートの設計は、医薬品の臨床試験のための中核となる一連の情報を示す。

✓ 利害関係者のニーズに応える

- テンプレートの構造と内容は、利害関係者が、統一された目次、共通の項目見出し、内容及び共通の用語を一貫して曖昧さなく含む試験実施計画書を作成、審査及び使用するための枠組みを提供する。

✓ 電子的交換の内容を定義する

- 試験実施計画書の内容は、現在（例えば、電子化コモン・テクニカル・ドキュメント）及びその他の将来の技術を使用して、治験依頼者や規制当局を含む当事者間で電子的に交換できるようになる。

重要な原則 – テンプレート (3/3)

- ✓ 内容の再利用 (content re-use) を意図する
 - 試験実施計画書は、臨床試験の管理及び審査プロセスの一部として再利用できる豊富な情報源であり、例えば、臨床試験の透明性を促進するために臨床試験登録での公開及び標準化された臨床試験データの取得に使用することができる。
- ✓ 柔軟性を維持する
 - テンプレートには、柔軟性を維持するための推奨及び任意のテキストとデータフィールドの両方が組み込まれている。上位の見出し構造は変更不可である一方、下位の項目は必要に応じて追加、削除又は変更が可能となっている。

設計原則 : Design Principles



9つの設計原則: Design Principles

下記の設計原則（Design Principles）に基づき、テンプレートを作成

- 1.あらゆる段階・治療分野での医薬品の介入を伴う臨床試験で利用
- 2.多くの関係者が利用
- 3.他のICHガイドライン等との整合
- 4.要求事項（must）
- 5.他のガイドラインやトレーニングの置き換えではない
- 6.特定のタスク（ユースケース）を可能にする設計
- 7.目指した姿
- 8.本文、一般的留意事項と付録の項目で構成
- 9.量（bulk）を減らし、寿命（life-span）を延ばす事

設計原則: Design Principles (1/4)

1. (以下に示す) 介入を伴う臨床試験で利用

- あらゆる段階 (フェーズ)
- あらゆる治療分野
- 試験介入には、医薬品、ワクチン、医薬品として取り扱われる医薬品と医療機器のコンビネーション製品を含む
- アダプティブやマスタープロトコルを含む様々な試験デザイン

2. 多くの関係者が利用

- 試験実施者 (治験責任医師等や実施医療機関スタッフ)
- 試験承認者 (例えば、規制当局や倫理委員会)
- 治験依頼者のスタディーチーム (モニターを含む) 、CRO、査察官、データモニタリング委員会、患者及び患者団体

3. 他のICHガイドライン等との整合

- EWG及びEWG外により作成された様々なソースから情報を得た上で、作成した
- 他の関連するICHガイドラインと整合している
- 他のガイドラインの内容を試験実施計画書内でどのように実装すべきか、詳細が過去に特定されていない場合には、EWG の解釈を示す

設計原則: Design Principles (2/4)

4. 要求事項 (must)

- 一貫性と柔軟性のバランスを取る
- 紙でできること (capability) を損なうことなく、より自動化・電子化された将来への基盤を確立する
- 予測できる期間や頻度で維持する

5. 他のガイドラインやトレーニングの置き換えではない

- 試験デザインのトレーニングを置き換えるものではない
- 試験計画書のライティングのトレーニングを置き換えるものではない
- 統計手法のトレーニングを置き換えるものではない
- 他のガイドラインや規制の内容を書き直すものではない
- 何かのトピックの内容の調和を示すものではない (例えば、M11では、避妊に関する要求事項を調和することを意図していない)

設計原則: Design Principles (3/4)

6. 特定のタスク（ユースケース）を可能にする設計

- 最初の例は、規制当局への申請/審査と、試験実施医療機関による試験計画の実行をサポートする計画である
- 将来的には、他のユースケースも想定している（例えば、主要な臨床試験情報登録の試験実施計画書の内容）
- より電子化された将来を可能にするという目標を持ち、粒度の問題が生じる場合、粒度は大きい方が小さいよりも望ましいとした

7. 目指した姿

- 内容の不必要な重複を避ける
- 試験実施計画書の概要（シノプシス）と本文の間で相互参照可能である
- 同じものを表す複数の用語の使用は避ける
- 明確な価値や改善がない限り、既に広く利用されている確立したテンプレートからの変更は避ける
- 可能な場合、より構造化された内容を導入する（非構造化な叙述（unstructured narrative）ではなく）
- 新しい用語を作るのではなく、確立された用語や定義を使用する

設計原則: Design Principles (4/4)

8. 試験実施にあたり、実施医療機関スタッフが試験実施計画書を最大限利用できるように、本文、一般的留意事項と付録の項目で構成

- 試験実施に重要な情報は、本文に記載する
- 頻繁に変更されない情報や、日々の試験実施に影響を与えない情報は、後方に記載する
- 試験実施計画書の全てのパート（概要、本文、一般的事項、付録）は、全ての試験関係者に同様に重要で同様の重みをもつ
- 一般的事項と付録は、単なる情報提供ではなく、規範（normative）となる（本文と同等の重み、厳密さ、適用性を持つ）

9. 量（bulk）を減らし、寿命（life-span）を延ばす事

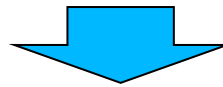
- 推奨文や例文は、トレーニングマテリアルなどで提供予定である
- 試験実施計画書の他のセクションへ相互参照する特定の指示（prompt）は削除したが、相互参照の利用は推奨する

テンプレートの構成・使用方法



テンプレートの対象試験

- 介入試験
- 介入の種類：医薬品、生物学的製剤、ワクチン、細胞又は遺伝子治療製品（適用可能な場合）及び医薬品として取り扱われる医薬品と医療機器のコンビネーション製品を含む、あらゆる治療薬、予防薬又は診断薬
- 試験の相（フェーズ）：臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験及び製造販売後臨床試験を含む全ての相
- 試験デザイン：アダプティブデザインや、マスタープロトコルを含む
- 対象：健康志願者、成人患者、小児患者
- 治療領域：全て



- 主には医薬品開発に用いられる試験に焦点
- 試験の特性に応じて変更できる。ただし、一部の項目名（レベル1及び2並びに8.4項のレベル3）は変更不可

テンプレートの構成

0章序文として、
テンプレートの使用方法等を記載

1章の前に以下を設置

- P8-標題
- P14-目次

ICH E9(R1)を考慮

最も重要な情報を
冒頭に記載

試験固有の情報

一般的な情報
詳細情報

13.3国又は地域固有の相違点を記載

- 1 試験実施計画書の要約
- 2 緒言
- 3 試験の目的、評価項目及びestimand
- 4 試験デザイン
- 5 試験対象集団
- 6 試験介入及び併用療法
- 7 試験介入の中止及び参加者の試験中止
- 8 試験の評価及び手順
- 9 統計学的事項
- 10 一般的留意事項：規制、倫理及び試験管理
- 11 一般的留意事項：リスクマネジメントと品質保証
- 12 付録：有害事象及び重篤な有害事象の定義、重症度及び因果関係
- 13 付録：定義及びその他の実施手順の詳細
- 14 付録：用語集
- 15 付録：引用文献

テンプレートの使用方法

- 1 試験実施計画書の要約
 - 1.1 試験実施計画書の概要
 - 1.2 試験概略図
 - 1.3 評価スケジュール

レベル1及び2の項目名（黒字）：変更不可

- 全ての試験実施計画書に記載する項目名
- 該当する内容がない場合には「該当なし」

- 2 緒言
 - 2.1 試験の実施意図
 - 2.2 ベネフィット・リスクの要約

{ }で囲まれた可変テキストは、記載された選択肢から適切な記載を選択

- 3 試験の目的、評価項目及びestimand
 - 3.1 {主要/副次/探索的}目的及び関連する評価項目{及びestimand}

- 4 試験デザイン
 - 4.1 試験デザインの詳細
 - 4.1.1 試験デザインへの参加者の意見
 - 4.2 試験デザインの設定根拠
 - 4.2.1 対照薬の設定根拠
 - 4.2.2 アダプティブデザイン又は新規性の高い試験デザインの設定根拠
 - 4.2.3 その他の試験デザインに関する考察
 - 4.3 試験終了後の試験介入へのアクセス
 - 4.4 試験の開始及び終了

青字：推奨テキスト
試験デザインに応じ変更可能

レベル3の項目名：変更可
必要に応じ追加可能

テンプレートの使用方法

- 8 試験の評価及び手順
 - 8.1 スクリーニング又はベースラインの評価及び手順
 - 8.2 有効性評価手順
 - 8.3 安全性評価手順
 - 8.3.1 身体検査
 - 8.3.2 バイタルサイン
 - 8.3.3 心電図
 - 8.3.4 臨床検査の評価
 - 8.3.5 自殺念慮及び自殺行為のリスクモニタリング
 - 8.4 有害事象及び重篤な有害事象
 - 8.4.1 有害事象及び重篤な有害事象の定義
 - 8.4.2 有害事象及び重篤な有害事象の情報収集期間及び頻度
 - 8.4.3 有害事象及び重篤な有害事象の特定
 - 8.4.4 有害事象及び重篤な有害事象の記録
 - 8.4.5 有害事象及び重篤な有害事象の追跡
 - 8.4.6 重篤な有害事象の報告
 - 8.4.7 重篤な有害事象の規制上の報告要件
 - 8.4.8 予測できない重篤な副作用の報告
 - 8.4.9 特に注目すべき有害事象
 - 8.4.10 有害事象若しくは重篤な有害事象に該当しない疾患関連の事象又はその転帰

- 8.5 妊娠及び出産の情報
 - 8.5.1 試験期間中の参加者の妊娠
 - 8.5.2 参加者のパートナーの妊娠
- 8.6 コンビネーション製品の医療機器の不具合
 - 8.6.1 医療機器の不具合の定義
 - 8.6.2 医療機器の不具合の記録
 - 8.6.3 医療機器の不具合の収集期間及び頻度
 - 8.6.4 医療機器の不具合の追跡
 - 8.6.5 医療機器の不具合に関する規制上の報告要件
- 8.7 薬物動態
- 8.8 遺伝学
- 8.9 バイオマーカー
- 8.10 免疫原性評価
- 8.11 医療資源の活用及び医療経済

8.4.xは変更不可
他のレベル3は変更可能

テンプレートの使用方法

8.4 有害事象及び重篤な有害事象

ここに本文は記載しない（見出しのみ）。

8.4.1 有害事象及び重篤な有害事象の定義

有害事象及び重篤な有害事象の定義を記載する。

[有害事象の定義]

[重篤な有害事象の定義]

黒字：共通テキスト

- 全ての試験実施計画書に記載
- 試験ごとに変更・追加しない。

赤字：指示テキスト

- 各項目に記載すべき内容の説明
- 文書を最終化する前に削除する

半角大括弧[]で囲んだ灰色部分：フィールド

- 試験毎にフリーテキスト又は選択肢を入力する。
- 黒字のフィールド：データ入力必要
- 青字のフィールド：変更・削除可

有害事象及び重篤な有害事象の詳細及び説明を付録12.1及び12.2に添付する。

テンプレートで使用するテキストの種類

テキストの種類（適用）	書体の詳細	説明（使用目的）
共通テキスト	Times New Romanフォント（黒字）	全ての試験実施計画書に記載するテキスト
指示テキスト	Calibriフォント（赤字） （最終版では削除）	指示を示すテキスト 最終的には試験実施計画書に記載しない。
推奨テキスト	Centuryフォント（青字） 最終版では以下に変更 Times New Roman（黒字）	一般的な記載であるが、試験の特性に応じて修正、削除又は置換が必要なテキスト
可変テキスト	標準書体の{半角中括弧} 選択肢から選び、不要な選択肢を削除する。 最終版では括弧を削除し、テキストのスタイルを他のテキストと合わせ変更する。	選択肢の中から1つを選ぶ場合は、それらを半角中括弧中に/を用いて選択肢を記載する。
フィールド	灰色のマーカー付き標準書体の[半角大括弧] 選択肢から選ぶか、必要に応じて自由記載とする。最終版では括弧を削除し、文書のスタイルを他のテキストと合わせて変更する。	灰色のマーカー付きの括弧は、試験実施計画書に含む可変テキストを電子的コンテンツを入力するためのフィールドとして示すために使用する。

フォント
（種類、サイズ
及び色）は
変更可能

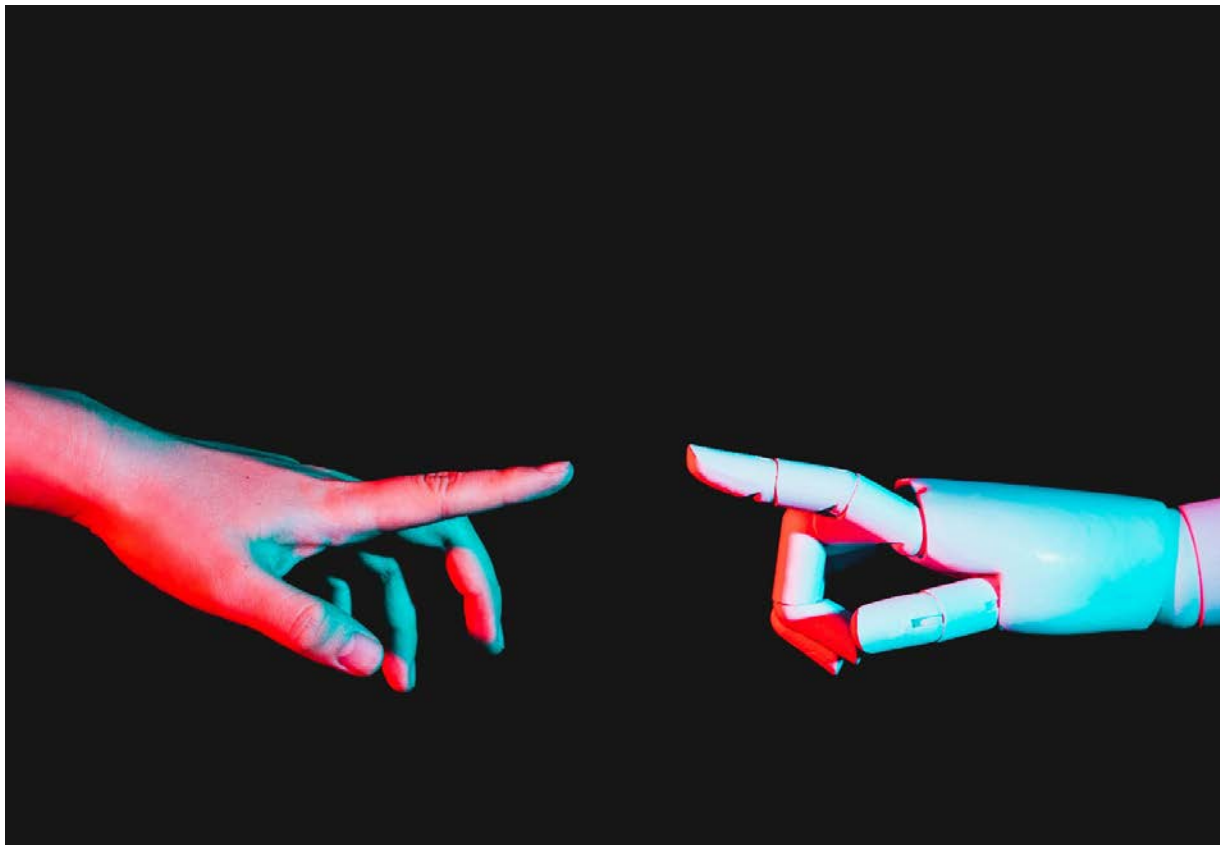
テンプレートで使用する用語



テンプレートで使用する用語

使用する用語 原文（英語）	使用する用語 日本語	使用しない用語 原文（英語）	使用しない用語 日本語	備考
clinical trial	臨床試験	clinical study	臨床研究	適応範囲は介入を伴う臨床試験であるため
protocol	試験実施計画書	NA	治験実施計画書	広範な試験・研究に対応することを考慮
trial intervention	試験介入	NA	治験薬	広範な介入に対応することを考慮
participant	参加者	Subject, patient, healthy volunteer	被験者, 患者, 健康志願者	臨床試験への参加に同意した者。母集団に対しては、患者／個人（patient/individual）を用いる。
blinding	盲検化	masking	遮蔽化	特定の状況では遮蔽化（masking）を使用する場合がある
sponsor	治験依頼者	NA	試験依頼者	GCP等の規制文書との一貫性を考慮
investigator	治験責任医師等	NA	試験責任医師	GCP等の規制文書との一貫性を考慮

テンプレートの利用事例



試験特性に基づく変更の事例

盲検を使わず、遮蔽としたい

- 6 試験介入及び併用療法
 - 6.1 試験介入の詳細
 - 6.2 試験介入の設定根拠
 - 6.3 用法及び用量
 - 6.3.1 試験介入の用量調節
 - 6.4 過量投与時の治療
 - 6.5 調製、取扱い、保管及び管理
 - 6.5.1 試験介入の調製
 - 6.5.2 試験介入の取扱い及び保管
 - 6.5.3 試験介入の管理
 - 6.6 参加者割付け、ランダム化及び盲検化
 - 6.6.1 参加者割付け
 - 6.6.2 ランダム化
 - 6.6.3 盲検化及び盲検解除
 - 6.7 試験介入の遵守

- 6.8 併用療法
 - 6.8.1 併用禁止療法
 - 6.8.2 併用許容療法
 - 6.8.3 レスキュー治療
 - 6.8.4 その他の治療

レベル2の項目名：変更不可

レベル3の項目名：変更可
遮蔽化及び遮蔽解除に変更

試験特性に基づく変更の事例

介入の実施については、投与を使わず、治療としたい

- 7 試験介入の中止及び参加者の試験中止
 - 7.1 試験介入の中止
 - 7.1.1 試験介入の中止基準
 - 7.1.2 試験介入の一時的な中止又は中断
 - 7.1.3 再投与
 - 7.2 参加者の試験中止
 - 7.3 追跡不能
 - 7.4 試験の中止規定

レベル3の項目名：変更可
再治療に変更

Take Home Message

- 本テンプレートは、試験の特性に応じて変更可
 - ただし、一部の項目名（レベル1及び2並びに一部のレベル3）は変更不可
 - 一定の項目名の標準化により、電子的な試験実施計画書コンテンツが再利用できる可能性が増加
- 柔軟性と再利用可能性のバランス
- パブリックコメントのお願い
 - 実際に様々な試験デザインの試験実施計画書を作成する際に、本テンプレートを使用するための課題に対する対応案
 - 電子的再利用を考慮した際に、必要な標準化案