

ICH M11

「電子的に構造化・調和された臨床 試験実施計画書」技術仕様案 (Step2文書) に関する説明会

厚生労働省/独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
日本製薬工業協会

本日の内容

1. 今回のパブリック・コメント実施に至った背景
2. 技術仕様案の概要
3. パブリック・コメントに関する留意事項等

本トピック設立の背景

現在の状況

- 現在、臨床試験実施計画書に記載すべき内容は、ICH E6等でおおまかに示されている。
- TransCelerate、米国NIHは各々で臨床試験実施計画書のテンプレートを作成しているものの、ICHとしては臨床試験実施計画書のテンプレートはない。

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。
- 臨床試験実施計画書を、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。

現状では試験実施計画書毎に構造が異なる

試験実施計画書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

試験実施計画書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
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. 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

- 試験実施計画書の包括的な構造を示す、試験実施計画書テンプレートを作成
- 試験実施計画書の情報の電子的交換に必要な情報を提供する技術仕様も作成



Clinical **electronic Structured Harmonised** Protocol

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 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
供はかるため、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、E
規制調和国際会議（ICH）が組織され、新医薬品の承認申
を固め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纂作業の重複を軽減
における新医薬品にかかわ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
かものである。

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) 患薬・劑薬等の指定審査資料のまとめ

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（EXP）
れたところであるが、本文書ではICH M8 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）の仕様変更が
製薬企業から当該に提供するためのインフラと構築され、同時に電
成、審査、ソフトウェアの管理および保管を容易にすることを視野に入れている
は、技術的に有効な電子化手順資料の基準を示す。本仕様書の目的は、企業は採
申請資料の電子化に必要となる要件を提示することであり、企業間による規格
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
CTDとは、モジュール、セクションおよび文書の編纂がなされている
および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が
必要な場合はeCTD仕様書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
タラ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
standard）を含むことが望ましい。

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書
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
部（モジュール5）の範囲に限定されている。CTDには「第1部（モジュール1）」（申請
書）の範囲は含まれていない。

仕様変更管理

- 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

eCTD仕様は、年月と共に変更が変更することが想定される。仕様の内容に影響を及ぼす要
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、あるいはCTD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
- 新たな機能の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なこともあり得る。

ICH M11では…

単一のトピックで試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

ガイドライン

ICH 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

harmonisation for better health

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

harmonisation for better health

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

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

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

ガイドライン作成のタイムライン

- 2018年：コンセプトペーパー採択
- 2022年秋-2023春： Step 2到達、ガイドライン、試験実施計画書テンプレート及び技術仕様に関するパブリック・コメントが実施
- 2023-2024年：パブリック・コメントで得られたコメントについて対応の要否を検討し、各文書をアップデート
- **2025年：技術仕様に関するパブリック・コメント実施**

パブリックコメント実施に至った背景

- 2023年に実施されたパブリックコメント時には、技術仕様の特定の箇所については後日開発するとして、不完全な状態であった。
- 今般、試験実施計画書テンプレートについて上記パブリック・コメントで寄せられたコメントに対応して更新され、それに整合するよう、技術仕様についても作成がなされた。
- 以上の背景から、今般、技術仕様を対象とした2回目のパブリック・コメントが実施されることとなった。

本日の内容

1. 今回のパブリック・コメント実施に至った背景
- 2. 技術仕様案の概要**
3. パブリック・コメントに関する留意事項等

技術仕様の内容

- 基本的に試験実施計画書テンプレートを技術的に表現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であり、試験実施計画書テンプレートでは表現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。
- 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、標準化機関（SDO, Standards Development Organisation）と協調して統制用語（Controlled terminology）の開発を行った。統制用語が準備されている箇所については、特定の統制用語から選択して記載することとなり、技術仕様ではいずれの統制用語を用いるのかが特定される。

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.

見出し

共通文書

データ要素(テキスト)

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

見出し

共通文書

データ要素(テキスト)

テンプレートと技術仕様との関係

5.2 Inclusion Criteria

見出し

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

<#> <Inclusion Criteria

Add criteria as needed. Co

Term (Variable)	5.2 Inclusion Criteria
Data Type	Text
Data (D), Value (V) or Heading (H)	H
Definition	Heading
User Guidance	Inclusion criteria are characteristics that define the trial population, i.e., those criteria that every potential participant must satisfy to qualify for trial enrollment.
Conformance	Required
Cardinality	One to many
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2
Value	5.2 Inclusion Criteria
Business rules	Value Allowed: No Relationship: 5 TRIAL POPULATION; Table of Contents Concept: Heading
Repeating and/or Reuse Rules	No

技術仕様の構成

Term (Variable)	試験実施計画書テンプレートにおける変数名
Data Type	各変数のデータとしての分類
Data (D), Value (V) or Heading (H)	各データ要素が以下のいずれの種類に該当するかが示される。 Heading : 各項の見出し (表の見出し及び項番号が付されていない見出しを含む) Data : テキスト、画像、数式、表等のコンテンツ Value : 指定された用語から選択する値
Definition	各データ要素の説明
User Guidance	試験実施計画書テンプレートに記載される、各データ要素に対する指示内容
Conformance	試験実施計画書テンプレートで定義された、見出し、データ要素、又はテキストによるコンテンツの設定の必要性に関するルール
Cardinality	one to one、one to many、many to manyといった多重度を示す。例えば、表に対する行の数値的な関係を示す。

技術仕様の構成

Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	試験実施計画書テンプレートにおける目次との関係
Value	データ要素又は見出しに記載する値（記載する値の範囲を含む）を特定する。（例：ICH M11 valid valueから選択される場合がある。また、項番号が付された見出しの場合、項番号はここには含まれない）。
Business rules	<p>Value Allowed：値を記載することが許容されるか否か。見出しの場合や、共通文書の場合は“No”となる。</p> <p>Relationship：目次との関係を含む、データ要素に関する関連性が特定される。目次との関連の場合、項番号は詳細なものから順に記載される。表に関するデータ要素の場合、行見出し又は列見出しが特定される場合がある。試験実施計画書の識別子に対する改訂番号等、その他の関係も定義される。</p> <p>Concept：見出しの場合は“Heading”、他の要素については、データ要素に対応する統制用語を特定する番号又は更なる詳細な情報が記載される。</p>
Repeating and/or Reuse Rules	試験実施計画書内での各データ要素の繰り返しや再利用方法に関する指示。各データ要素の繰り返しが許容されるかや、他の項目で再利用されるかを示す。繰り返しとは、新しいコンテンツのためにデータ要素を複製することを意味し、再利用は、試験実施計画書内の複数のデータ要素の場所で同一のコンテンツとして使用することを意味する。

テンプレートと技術仕様との関係

5.2 Inclusion Criteria

見出し

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 Criteria

Add criteria as needed. C

Term (Variable)	5.2 Inclusion Criteria
Data Type	Text
Data (D), Value (V) or Heading (H)	H
Definition	Heading
User Guidance	Inclusion criteria are characteristics that define the trial population, i.e., those criteria that every potential participant must satisfy to qualify for trial enrollment.
Conformance	Required
Cardinality	One to many
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2
Value	5.2 Inclusion Criteria
Business rules	Value Allowed: No Relationship: 5 TRIAL POPULATION; Table of Contents Concept: Heading
Repeating and/or Reuse Rules	No

テンプレートと技術仕様との関係

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

共通文書

Term (Variable)	To be eligible to participate in this trial, an individual must meet all the following criteria:
Data Type	Text
Data (D), Value (V) or Heading (H)	V
Definition	Universal text
User Guidance	N/A
Conformance	Required
Cardinality	One to one
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2
Value	To be eligible to participate in this trial, an individual must meet all the following criteria:
Business rules	Value Allowed: No Relationship: 5.2 Inclusion Criteria Concept: Universal text
Repeating and/or Reuse Rules	No

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>

データ要素(テキスト)

Add criteria as needed. Consider numbering the criteria sequentially.

Term (Variable)	<#>	Term (Variable)	<Inclusion Criterion>
Data Type	Number	Data Type	Text
Data (D), Value (V) or Heading (H)	D	Data (D), Value (V) or Heading (H)	D
Definition	N/A	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	User Guidance	Add criteria as needed. Consider numbering the criteria sequentially.
Conformance	Optional	Conformance	Required
Cardinality	One to one	Cardinality	One to one
Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2	Relationship content from ToC representing the protocol hierarchy	5.2
Value	# is an integer <criteria identifier>	Value	Text
Business rules	Value Allowed: Yes Relationship: 5.2 Inclusion Criteria Concept: Sequential number	Business rules	Value Allowed: Yes Relationship: to Number # 5.2 Inclusion Criteria Concept: C25532
Repeating and/or Reuse Rules	Yes, repeatable for each inclusion criteria	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

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

CDISC統制用語を用いて記述する場合、Data type は“valid value”となる

用いるべき統制用語と、それを特定するコード (C code)

NCI C-code	M11 Preferred Term	Draft Definition
C49649	Active Comparator	A type of control, which has a demonstrated effect, administered as a comparator to participants in a clinical trial.
C120841	Dose Response	A type of control using different doses or regimens of the same treatment across the treatment arms.
C28280	No Control	A clinical study that lacks a comparison (i.e., a control) group.
C49648	Placebo	An inactive, identical-appearing drug or treatment that does not contain the test product.

この表はレビューのために便宜上記載されており、最終版では削除され、CDISC統制用語として管理される予定

本日の内容

1. 今回のパブリック・コメント実施に至った背景
2. 技術仕様案の概要
3. パブリック・コメントに関する留意事項等

パブリック・コメントの留意事項

- 本パブリック・コメントは、技術仕様案に対するコメントを募集するものです。
- 技術仕様は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ることから、技術仕様のレビューの参照として、現時点での試験実施計画書テンプレートも併せて参考として公開されますが、テンプレートに関するコメントは募集していません。
- 技術仕様は試験実施計画書テンプレートの構成を示す技術的な文書であることから、内容については基本的に英語で示されます。

今後のスケジュール等

- M11ガイドライン、試験実施計画書テンプレート及び技術仕様の Step 3/4到達は2025年末の見込み。
- 試験実施計画書を電子的に交換可能とするための仕様を記載する文書として、Technical Implementation Guide（FHIR形式での実装を可能とする文書）の開発に関する議論も行われている。

最後に

- 技術仕様は、試験実施計画書の詳細な構造や用いるべき用語を特定する文書です。
- 電子的な仕様の基礎となるのみではなく、実際に試験実施計画書を作成される方にも把握頂きたい内容が含まれます。
- M11に従った試験実施計画書の作成にあたり、障壁となる設定等があれば、是非コメントをお寄せください。
- 技術仕様に関するパブリック・コメントの募集期間や応募方法等の詳細は、本説明会に関するPMDAのウェブページ及びパブリック・コメントのウェブページをご確認ください。

ご清聴ありがとうございました。