

ライティング徒然草

エグゼクティブ・アドバイザー 林 健一

第16回 構造化された臨床試験のプロトコール (1)

2018年11月に「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書」が医薬品規制調和国際会議(ICH)のトピックM11として採択されてから4年余りが経過し、国内の意見を募集する目的でステップ2文書の日本語訳が2023年1月に公表された¹⁾。あわせて、実施計画書(プロトコール)のテンプレートと、その技術仕様も公開されている¹⁾。今後、M11が各極の規制通知として発出されると、プロトコールの作成に大きな影響を及ぼすため、ここでM11の背景を整理してみたい。

ICH M11 の背景

M11が採択されたときのコンセプトペーパーには「プロトコールの構成がまちまちだと、規制当局や倫理審査委員会、担当医師等が効率的に内容をレビューできない」という問題が提起されていた。すなわち、M11は利害関係者のプロトコールレビューを効率化するという目的で設定されたもので、本トピックで作成する成果物は、プロトコールのテンプレートと電子的な技術仕様となる。ここで技術仕様を定めるのは、情報のやり取り(再利用や検索)を容易にするためである。

ただし、治験以外の臨床試験に関しては、プロトコールの構成を標準化する試みが既に提案されている。たとえば、SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) グループはプロトコールの内容に関するガイドライン²⁾を発表するとともに、ガイドラインに準拠したテンプレート³⁾を作成した。これはオンラインで利用するテンプレートで、アクセス権限を有する研究者がSPIRITのウェブサイト上で必要な情報を入力した後、関係者が内容をレビューする。そして、プロトコールが完成すると、入力された情報がワンクリックで自動的にフォーマット化され、臨床試験の登録サイトにアップロードされる仕組みになっている。

こうした背景から、M11のテンプレート案では、SPIRIT等のガイドラインを踏まえて各セクションに記載すべき内容を整理している(ただし、出典を示さずに既存のガイドラインの要点のみを記載している点是不親切である)。また、技術仕様案では、ほとんどの情報をテキスト形式に指定しており、これもSPIRITのテンプレート³⁾を踏襲したものと思われる。

臨床試験の透明化

プロトコールに記載された情報を再利用しやすくすることは、臨床試験の透明化にも貢献する。実際、MII のガイドライン案では、情報の再利用を意図した理由の一つに「透明化を促進するための臨床試験の登録」を挙げている¹⁾。

これまで臨床試験の登録を推進してきたのは、医学雑誌の編集者で構成された国際的な委員会(ICMJE)である。具体的には、ICMJE のメンバーに加入している医学雑誌には、試験開始前の臨床試験の登録を論文掲載の条件とするように要求した⁴⁾。その後、米国食品医薬品局や欧州医薬品庁もこの動きに追随し、臨床試験の登録を義務づける規制を発出した^{5, 6)}。

では、なぜ ICMJE は臨床試験の登録を義務づけたのであろうか。それは、選択的な論文の公表、すなわち結果が良好であれば論文を投稿するが、結果が思わしくなければ投稿しないという行為を防ぐためである。もし、良好な結果のみが公表されることになれば、医療関係者や患者が論文に記載された治療の有効性や安全性を実際よりも好ましく受け止めかねない。このため、試験の目的やデザイン、試験の実施状況、論文公表の有無を登録し、論文公表までの進捗を追跡できるようにしたのである。

また、臨床試験の登録は不要な試験の重複を回避することにも役立つ⁷⁾。なぜなら、新たな臨床試験を研究者が計画する場合や倫理委員会が審査する場合に類似する試験の有無を確認できるからで、不要な試験を回避できれば、試験参加者に不要な負担やリスクを強いなくてすむようになる。さらに、すべての臨床試験を登録すれば、参加したい試験がないかどうかを患者自身が探せるようになる⁷⁾。これは、既存治療が奏効しない患者にとって大きな意味を持つ。

ICH MII が及ぼす影響

公表されたテンプレート案は、第 2 水準までの見出しを変更できないようにしている(注:8.4 項「有害事象及び重篤な有害事象」は第 3 水準まで変更できない)。企業独自のテンプレートを使用している現状と比べると、これらは大きな制約になるが、MII が採択された背景を考えると、やむを得ないと思われる。また、テンプレート案のいくつかのセクションには既存のガイドラインの要求が反映されており、MII の要求を十分に理解するためには、ICH 以外のガイドラインを読むことが必要になる。次回は、こうしたガイドラインを踏まえて、テンプレート案に不足している説明を補足することとする。

参考文献

1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課。「ICH MII 電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書(案)」に関する御意見の募集について。 <https://public->

comment.e-gov.go.jp/servlet/Public (アクセス日 2023 年 5 月 31 日)

2) Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 Explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.

3) The SPIRIT Group. SEPTRE (SPIRIT Electronic Protocol Tool & Resource). <https://www.spirit-statement.org/trial-protocol-template> (アクセス日 2023 年 5 月 31 日)

4) International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Editorial on September 2004. <https://www.icmje.org/news-and-editorials> (アクセス日 2023 年 5 月 31 日)

5) United States National Library of Medicine. FDAAA 801 and the final rule. <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa> (アクセス日 2023 年 5 月 31 日)

6) European Medicines Agency. Clinical trials regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation> (アクセス日 2023 年 5 月 31 日)

7) International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated May 2023. <https://www.icmje.org> (アクセス日 2023 年 5 月 31 日)