

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17回 構造化された臨床試験のプロトコール (2)

1. はじめに

前回は「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書」¹⁾が医薬品規制調和国際会議 (ICH) のトピック M11 として採択された背景を整理した。今回は M11 に付随するテンプレートの第2章「緒言 Introduction」の内容及び構成を解説する。

2. 緒言に記載する内容

テンプレートでは「2. 緒言」の下に「2.1 試験の実施意図 Purpose of Trial」「2.2 ベネフィット・リスクの要約 Summary of Benefits and Risks」というセクションを設けている。そして、2.1 項には「本試験が必要とされる理由、ここで問われているリサーチ・クエスチョンが重要である理由」、2.2 項には「リスクの根拠を含め、既知のベネフィットと潜在的なリスクの評価」をそれぞれ記載するように要求している。

このうち、2.1 項の要求は SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) の詳細な解説²⁾から引用したものであるが、テンプレートには出典が示されておらず、この文言を記載した背景も説明していない。2.2 項も同様で、ICH E6「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」³⁾及び ICH E2F「治験安全性最新報告」⁴⁾に準じた情報を要求する一方で、その背景は説明していない。これでは不親切なので、以下に説明を補足するとともに、個人的な見解を記載する。

2.1 試験の実施意図 Purpose of Trial

ここでは、ヘルシンキ宣言⁵⁾を踏まえて既存のガイドラインが「背景及び理論的根拠 Background and rationale」^{2, 6)}と呼ぶ情報を記載する。すなわち、臨床試験は医療への介入を伴うことから、ほとんどの場合、参加者にはリスクや負担が生じる。したがって、解明しようとするリサーチ・クエスチョンの重要性が参加者のリスク及び負担を上回る場合にのみ、当該試験を実施することが正当化される。これがヘルシンキ宣言の根拠をなす考えであり、この考えに基づいて、本項では対象疾患の概要と現行治療の問題点を示した後、先行研究の成績を要約しながら、被験薬が対象疾患の診断・予防・治療薬として有望と考えた根拠を示す。あわせて、被

験薬に関して解明されていない事項を明らかにする。これが背景及び理論的根拠であり、プロトコルの中で最も重要な情報となる⁷⁾。さらに、臨床試験審査委員会や独立倫理委員会の委員が読者になることから、2.1 項は医学・薬学の非専門家にも理解できるように記載することが要求されている⁸⁾。

2.2 ベネフィット・リスクの要約 Summary of Benefits and Risks

ここには「ベネフィットの要約」「リスクの要約と軽減策」「全般的なベネフィット・リスクに関する結論」を記載することが要求されている。これらは、ICH E6 が臨床試験実施計画書の背景情報に要求している「試験参加者に対する既知及び可能性のあるリスクとベネフィットの要約」³⁾に相当する情報である。

しかし、テンプレートの説明には問題が多い。まず、冒頭ではベネフィットの要約を要求しているが、被験薬のベネフィットが判明するのは検証試験の終了後になるのが一般的であり、テンプレート自身が示すように、ほとんどのプロトコルでは「個々の参加者に対するベネフィットは不明である」と記載することになる。そうであれば、ベネフィットの要約は簡単なものでよい。

次に、リスクの要約と軽減策では、試験固有の手順に伴うリスクに加えて、被験薬及び対照薬に関連するリスクを記載するように要求している。しかし、被験薬に関連するリスクの要約は数ページに及ぶことがあり(ICH E2F の添付資料 C⁴⁾の例示を参照)、そうした要約を記載すると、2.1 項と第 3 章が乖離してしまう。リサーチ・クエスチョンと試験の目的は密接に関連することから、2.1 項と第 3 章の乖離は好ましくなく、リスクの要約が長くなる場合にはプロトコルの付録や治験薬概要書に示すといった配慮が必要である。

最後に、全般的なベネフィット・リスクに関する結論では、ベネフィット・リスク評価を少なくとも年に 1 回行うように要求しているが、E2F が要求しているのは「年に 1 回のリスクの再評価」である⁴⁾。先に記載したように、ベネフィットが判明するのは検証試験の終了後になるのが一般的で、定期的な再評価が必要なのはリスクに対してである。実際、E2F は「治験薬の完全なベネフィット・リスク評価を行う必要はない」とも記載しており、2.2 項の説明は E2F と整合するように改訂すべきである。

3. 緒言の構成(見出し)

「緒言」という第 2 章の見出しは SPIRIT に準じたものである。しかし、SPIRIT は「緒言」の下に「背景及び理論的根拠」「目的」「試験デザイン」というセクションを設けているのに対して²⁾、テンプレートは第 2 章に続いて「3. 試験の目的, 評価項目及び estimand」「4. 試験デザイン」という章を設け、緒言から目的と試験デザインを独立させている。

次に、2.1 項の見出しは「試験の実施意図 Purpose of Trial」とする一方で、第 3 章の見出しには「試験の目的 Trial Objectives」という語句を含めている。しかし、医学論文の構造化抄録では、目的を示す用語として Objective・Purpose・Aim が使用されており、どれを使用するかは雑誌によって異なる。すなわち、これらは同様の意味で使用されているのが実情である。このため、見出しからは 2.1 項と第 3 章の違いを識別することが困難になっている。

以上から、2.1 項の見出しは「背景情報」又は「背景及び理論的根拠」と改変すべきで、このようにすれば、従来の慣習に従うことにもなるし、見出しのわかりにくさも改善することができる。

4. 最後に

背景情報(テンプレートでは「試験の実施意図」)はプロトコルの心臓部分で、試験を実施する背景及び理論的根拠を記載することが何よりも重要である。しかし、現在のテンプレートには、そうした説明がまったく記載されていない。さらに、現在の要求にそのまま従うと、2.2 項のリスクの要約が長くなり、背景及び理論的根拠と試験の目的との関連が希薄になる。このように第 2 章にはいくつかの問題があり、今後の協議を見守りたいところである。

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 M11 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 8 月 28 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) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課.「ICH E6 (R3) 医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン(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 8 月 28 日)
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知.治験安全性最新報告について(薬食審査発 1228 第 1 号,平成 24 年 12 月 28 日).<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0024.html>(アクセス日 2023 年 8 月 28 日)
- 5) 日本医師会.ヘルシンキ宣言:人間を対象とする医学研究の倫理的原則(日本医師会訳). <https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>(アクセス日 2023 年 8 月 28 日)

6) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c869.

7) 佐藤暁洋, 福田治彦. プロトコール作成. In 大橋靖雄, 荒川義弘編集. 臨床試験の進め方. 南江堂;2006.

8) United Kingdom National Health Service Health Research Authority. Protocol guidance and template for use in a Clinical Trial of an Investigational Medicinal Product (CTIMP). <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/research-planning/protocol> (アクセス日 2023 年 8 月 28 日)