

# 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18回 構造化された臨床試験のプロトコール (3)

前回と前々回のコラムを踏まえ、今回は ICH M11「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書」<sup>1)</sup>に付随するテンプレートの第2章以外に関するコメントを記載する。なお、見出しはテンプレートの記載に従った。

### 表題 介入を伴う臨床試験実施計画書テンプレート

臨床研究のうち、医療に介入するものを臨床試験、介入しないものを観察研究と呼ぶ。介入を伴わない臨床試験は存在せず、「介入を伴う臨床試験 Interventional Clinical Trial」は同語反復である。単に「臨床試験 Clinical Trial」としてよい。

### 0.3 テンプレートの表記方法及び一般的な指示

#### 見出しの構造と柔軟性

テンプレートの英語版では、各水準の見出しに用いるフォントを指定している。たとえば、第1水準の見出しは“14 point Times New Roman Bold Black. All Capitals”となっている。これを日本語版では「14ポイントTimes New Roman(太字, 黒)全て大文字」としているが、邦文用のテンプレートなのであるから、日本語のフォントを指定すべきである。

#### 1.1 試験実施計画書の概要

このセクションは、「読者の理解を助けるため、詳細な情報を示す前に全体像を簡潔に示す」という意図で設けられたものである。したがって、「盲検化」という項目には盲検の水準(例:オープンラベル, 二重盲検)を記載すれば十分で、盲検試験の場合に「参加者」「介護者」「治験責任医師及び治験分担医師」「アウトカム評価者」の誰に割付けを伏せるのかは「6.6.3 盲検化及び盲検解除」に示すべきである。

ちなみに、盲検化の対象を記載するのは「単盲検」「二重盲検」といった用語には統一された定義がないため、SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)でも同様の要求が item 17a に記載されている<sup>2)</sup>。

### 3 試験の目的, 評価項目及び estimand

試験の目的は、医療関係者が理解できるように医学的な表現を用いて簡潔に記載するものである。現在の案では、目的だけでなく、評価項目や estimand も記載するようにしているが、こうすると第 3 章が長くなり、「どのような集団を対象として、どのような試験治療を施し、何をいつ評価するのか」という試験の手順になかなか行きつけない。これでは、試験を実施する医療関係者に対して不親切である。

また、計画段階で想定する併発事象 intercurrent event とその取扱いは「9 統計学的事項」に示すようになっている。そうであれば、estimand も第 9 章に示すほうがわかりやすい。さらに、現在の「8 試験の評価及び手順」には、評価項目及び評価手順(基準)並びに評価項目の設定根拠を記載するセクションが存在しない。したがって、主要・副次的・探索的な評価項目は第 8 章に移行するのが妥当である。

#### 4.2 試験デザインの設定根拠

ここは治験総括報告書の「9.2 対照群の選択を含む試験デザインについての考察」に対応するもので、計画時に試験デザインの設定根拠を記載しておけば、治験総括報告書が書きやすくなる。また、「4.2.1 対照薬の設定根拠」では、実対照薬の用法及び用量を支持する過去の試験成績を記載することになっている。これは実対照薬を用いた非劣性試験の分析感度(比較の公平性)を議論するうえで重要な情報である。

### 5 試験対象集団

現在の案では「5.1 試験対象集団の選択」と「5.2 試験対象集団の設定根拠」との違いが不明確で、執筆者が混乱しやすい。また、診断基準や、年齢に関する規定は選択基準にまとめるほうがすっきりし、読者に見落とされにくくなる。さらに、選択基準と除外基準を示してから、その設定根拠を説明するほうが読者にとってわかりやすい。以上から、第 5 章は「5.1 選択基準」「5.2 除外基準」「5.3 試験対象集団の設定根拠」とし、5.3 項に外的妥当性に関する考察(承認後に使用が想定される集団と試験対象集団との関係)を記載するようにすべきである。

#### 6.6.2 ランダム化

まず、割付け比、乱数の発生方法、割付けに関する制約(例:〇〇を調整因子とした動的割付け)を記載すべきである。現在の案には割付け比が抜けているが、被験薬と対照薬の割付け比は必ず 1:1 になるわけではない。続いて、割付けの手順を記載する。中央割付けを採用する場合には、登録センターへのアクセス時期(例:観察期間の終了時)、アクセス方法(電話、メール、

ウェブサイトへのアクセス等), 参加者の登録から割付け結果の開示までの手順を示すよう, ガイダンスを追加すべきである。なぜなら, これらを記載しないと, 医療関係者が割付けの手順を理解できないからである。最後に, 割付けの責任者が参加者の選択に関与する否かを記載する。以上は SPIRIT<sup>2)</sup>が要求している内容である。

### 6.6.3 盲検化及び盲検解除

ここには, ①盲検化の対象(例: 治験依頼者, 参加者, 治験責任医師及び治験分担医師, 治験協力者), ②盲検化のために用いる手法(例: ダブルダミー法), ③臨床検査値等により割付けが明らかになることを防ぐための手法, ④緊急時の開鍵手順を記載することが必要である。さらに, 試験関係者の一部に割付けを開示する場合やオープンラベルの比較試験を実施する場合には, 内的妥当性に関する考察を「4.2 試験デザインの設定根拠」に記載するよう, ガイダンスを追加するほうがよい。

## 8 試験の評価及び手順

現在の案には, 主要・副次的・探索的な評価項目と評価手順(基準), さらに評価項目の設定根拠を記載するセクションが存在しない。また, 無増悪生存期間の判定基準や, 複合エンドポイントの判定基準及び判定方法(例: 委員会が盲検下で判定)などは詳細に説明すべきである。以上から, これらを記載するためのセクションを追加することが必要である。

同様に, treatment adherence, すなわち試験治療が計画書通りに実施されているかどうかを評価する方法を記載するセクションも存在しない。このため, 「8.2 有効性評価手順」の前に第2水準の見出しを追加し, 服薬状況の評価方法(経口剤の場合)などを記載できるようにすべきである。

## 9 統計学的事項

日本臨床腫瘍研究グループのプロトコルマニュアルでは, 「12. 統計学的事項」の冒頭に「12.1. 主たる解析と判断規準」を設け, 試験の主要な目的や検証する仮説を統計学的な表現で説明するように要求している<sup>3)</sup>。同様に, 臨床試験の統計解析計画書に関するガイドラインでも, 「通常, 実施計画書は臨床関係者が主要な読者となるため, 試験の目的には解明したい科学的疑問が完全に反映されないかもしれない。そうした場合には, 統計解析計画書の『目的』に詳細を記載する」としている<sup>4)</sup>。

このように, 試験の目的や解明したい科学的疑問を統計学的な表現で記載した後, 解析対象集団や解析方法を記載すると, 統計解析計画の全体が理解しやすくなる。そして, 試験の目

的を踏まえて、解明したい科学的疑問を統計学的な表現で表したものが estimand (推定しようとする治療効果 treatment effect) である。以上から、estimand は第 9 章の冒頭に記載すべきである。なお、intercurrent event には死亡が含まれるため、「中間事象」と訳すのは誤りで、「併発事象」などと訳すほうが適切である。

## 用語

「0 序文」では用語に関する注意点として、「臨床試験への参加に同意した者は、被験者 subject, 健康志願者 healthy volunteer 又は患者 patient ではなく、参加者 participant を使用する」と記載されている。確かに医学論文では participant が好まれる傾向にあり、subject を目にする機会は減っている。

しかし、英語の“subject”は主題や主語といった意味でも使用され、さらには容疑者を指すこともある。一方、日本語の「被験者」は人間以外の意味で使用されることはなく、容疑者を指すこともない。逆に、日本語の「参加者」は臨床試験に参加する医療関係者を指す場合に使用されることがある。このように、両者のニュアンスは異なるため、被験者の使用を禁止しなくてもよいように思う。

なお、ここでは参加者 participant を使用するように規定しておきながら、実施計画書の改訂履歴を示す表では「○例登録した」という不適切な例文が記載されている。症例 case は病気の事例を指す言葉であり、参加者の人数に使用してはならない。

## 参考文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. ICH M11 電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書 (CeSHarP). <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0095.html> (アクセス日 2023 年 11 月 30 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) 日本臨床腫瘍研究グループ. JCOG プロトコルマニュアル ver3.7. <https://jcog.jp/doctor/tool/manual> (アクセス日 2023 年 11 月 30 日)
- 4) Gamble C, Krishan A, Stocken D, et al. Guidelines for the content of statistical analysis plans in clinical trials. *JAMA* 2017;318:2337-43.