

# 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 28 回 臨床試験実施計画書のテンプレート (1)

医薬品規制調和国際会議 (ICH) の M11「電子的に構造化・調和された臨床試験実施計画書」は 2025 年 11 月にステップ 4 に到達した<sup>1)</sup>。あわせて、実施計画書のテンプレート (英語版) も公表されている。本コラムでは、テンプレートがステップ 2 文書からどのように変更されたのか、主要な変更点を何回かに分けて整理してみたい。

### 0. 序文

「0.2 テンプレートの使用目的」には、様々な国や地域で実施計画書が公開されることが記載された。これは臨床試験の透明化を図ろうとする国際的な動きを指すもので、医学論文の投稿時に臨床試験の登録情報<sup>2)</sup>が要求されてから活発になった。医薬品の承認申請を目的として実施する臨床試験、いわゆる「治験」の関係者にこうした動きを説明することは重要で、意味のあることと考えられる。

### 1. 試験実施計画書の要約

#### 1.1. 試験実施計画書の概要

##### 1.1.1. 主要及び副次的な目的並びに estimands

解説文には「治療効果 treatment effect を推定する試験や、治療効果に関連する仮説を検証する試験では、主要及び副次的な目的並びに関連する estimands を示し、それ以外の試験では、試験の目的及び臨床的に解明したい疑問に関連する情報 (例: 評価項目) を示す」という記載が追加された。これは、ステップ 2 文書の「すべての試験で完全な estimand が設定されるわけではない」という曖昧な記載と比べて大きな改善である。これによって、どのような試験で estimands を示すのかが明確になった。

その一方で、本項の名称はステップ 2 文書の「主要及び副次的な目的並びに評価項目」から「主要及び副次的な目的並びに estimands」に変更している (変更は不可)。探索的な試験では評価項目を記載するのであるから、見出しには「estimands」

と「評価項目」を選べるようにしたほうがよいのではないだろうか。

次に、解説文には「主要及び副次的な目的並びに関連する estimands は、専門用語を用いずに要約する」という注意書きが追加された。実施計画書の読者には医学・薬学の非専門家が含まれるため、たしかに専門用語を用いないほうが読者にはわかりやすい。しかし、非専門家が重視するのは、いわゆる背景情報（テンプレートの「2. 緒言」）である。にもかかわらず、肝心の緒言には同様の注意が記載されていない。これはバランスを欠くように思われる。

### 1.1.2. 全般的なデザイン

ここでは、試験デザインを示す要約表の形式を指定するとともに、文章で叙述する項目を指定している。しかし、ステップ 2 文書に存在した「Intervention model」や「Blinded Roles」に対する注釈、すなわち「具体的に何を書くのか」の解説は削除されている。Intervention model は狭義の試験デザイン（並行群間比較、クロスオーバーなど）を指す用語であるが、同じ意味で design configuration<sup>3, 4)</sup>, trial design<sup>5)</sup>, type of trial<sup>6)</sup>が使用されており、intervention model を目にすることは少ない。また、Blinded Roles は「試験参加者、担当医師、看護師、アウトカム評価者の誰に割付けを伏せるのか」を示すものであるが、これも一般的な用語ではない。このため、注釈がないと、何を書けばよいのかがわからず、実施計画書の作成者が戸惑う恐れがある。

## 2. 緒言

### 2.1. 試験の実施意図 Purpose of Trial

本項はステップ 2 文書からほとんど変わっておらず、大きな問題が解決されていない。まず、ここでは Purpose という単語を使う一方で、「3. 試験の目的及び関連する estimands」では Objective という単語を用いているが、両者は同様の意味で用いられることが多い。たとえば、医学論文の抄録では、目的を示す見出しに Purpose を用いる雑誌もあれば、Objective を用いる雑誌も存在する。そもそも、ここは「背景情報 Background」や「背景及び理論的根拠 Background and rationale」という見出しを用いるのが一般的で<sup>5, 6)</sup>、医療関係者にはこれらのほうが伝わりやすい。わざわざ Purpose などという紛らわしい見出しを用いる必然性はどこにもないのである。

次に、ここは実施計画書の心臓部分で、「なぜ、この試験を実施するのか」を非専門家にもわかるように説明することが必要である。このため、実施計画書の執筆指針である SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)<sup>5)</sup>では試験を実施する根拠を示すために必要な情報を丁寧に解説している。このテンプレートにはそうした解説が存在しないが、せめて SPIRIT を参照すべきではないのか。

## 2.2. ベネフィット・リスクの要約

今回の改訂では、第 3 水準の見出しを設定できるようにしたうえで、設定する場合には「2.2.1 リスクの要約と軽減策」「2.2.2 ベネフィットの要約」「2.2.3 全般的なベネフィット・リスクに関する結論」と、リスクを先に記載するように変更した。ただし、記載する内容はあまり変わっておらず、「リスクを少なくとも年に 1 回は評価する」という規定だけが削除されている。ここに示すのは試験開始時に想定したベネフィットとリスクであるから、リスクを年に 1 回見直す必要はなく、削除は当然である。

## 3. 試験の目的及び関連する estimands

今回改訂されたのは以下の 3 点である。まず、見出しを「試験の目的、評価項目及び関連する estimands」から「試験の目的及び関連する estimands」へと変更し、評価項目 endpoints を削除した。次に、3.1, 3.2, 3.3 という下位水準の見出しを新たに設け、それぞれに主要、副次的及び探索的な目的を記載することとした。最後に、治療効果を推定する試験では、各目的の estimand(s) を表形式で示すこととし、ICH-E9 の補遺<sup>7)</sup>で定義された構成要素を表中の項目 (Estimand Characteristic) として指定した。

一方、解説文を読むと、治療効果を推定しない試験では estimands の代わりに評価項目などを示す旨が記載されている。そうであれば、見出しには estimands と評価項目を選べるようにしてもよいのではないか。また、想定する intercurrent event の取り扱い方法をここに記載すると、表がかなり大きくなる。医療関係者にとって estimand は耳慣れない用語であり、estimand に関する大きな表をここに挿入すると、読者が目的を把握しづらくなるように思える。

## まとめ

1 章から 3 章までを見ると estimand に関する記述が大幅に増えている。このため、

読者は「4. 試験デザイン Trial Design」になかなかたどり着くことができない。たしかに、検証的な試験で estimand を明確にすることは重要である。しかし、実施計画書を読んで臨床試験を実施するのは、医師やリサーチ・コーディネーター、薬剤師といった医療関係者である。こうした読者にとって大切なのは、試験の背景や目的を理解するとともに、「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」という手順を理解することである。そうであれば、intercurrent event の取扱いも含めて、各目的の estimand(s)は統計解析計画に記載するほうが読者に対して親切なのではないだろうか。ステップ 4 文書が公開されれば、次の段階では日本の規制通知(ステップ 5 文書)が発出されることになる。すると、治験実施計画書はこの構成で作成しなければならなくなる。Estimand などという耳慣れない用語が頻出するこのテンプレートは、はたして医療関係者に受け入れられるのであろうか。

## 参考文献

- 1) 独立行政法人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 2026 年 6 月 1 日)
- 2) 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 2026 年 6 月 1 日)
- 3) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Structure and content of clinical study reports. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> (アクセス日 2026 年 6 月 1 日)
- 4) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Statistical principles for clinical trials. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> (アクセス日 2026 年 6 月 1 日)
- 5) Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.
- 6) Hopewell S, Chan AW, Collins GS, et al. CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ* 2025;389:e081124.
- 7) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the Guideline on statistical principles for clinical trials. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> (アクセス日 2026 年 6 月 1 日)