

テーマ5: ICH E17

課題1:MRCTにおける種々の問題に対する情報共有

Multi-regional clinical trial (MRCT) への参加の実態

- グローバル開発の場合，日本での承認申請は意図していないことがある。
 - 米，欧州での承認申請を目的とした一参加国という位置づけ
 - 参加判断までの時間がなく，試験計画などについて精査できずに参加することがあった。

試験全体の解析計画に関わる問題

- 各規制当局でポリシーを持っており，異なる主解析を要求されることがある。
 - 全ての要求を満たすように主解析をマージできないか検討したものの，最終的には別々に主解析を規定した事例がある。
 - 添付文書の記載が変わることもあるため，多重性の調整方法を変えることが必要な場合がある。
 - 主解析が異なるので，症例数はそれぞれ計算して一番多い例数を設定するなど対策が必要となる。
 - CTDについては，規制当局ごとに面談で言われたポイントを記載している。

課題1:MRCTにおける種々の問題に対する情報共有

国・地域毎の評価について

- 少数人 (例えば5人) しか参加していない場合でも, 機械的に自国民の部分集団解析を求められることがある.
- 日本以外のアジア地域の国でも一定以上の例数をMRCTに組み入れることを要求するようになり, MRCTがアジア治験化したり, 試験全体としてはoverpowerになってしまうことがある.
- 各国がICH E17の内容を把握すれば, 自国民の症例数についての議論が減ることが期待される.
- 日本人の部分集団解析の結果に左右される必要はない. 結果に影響を与える因子について, 日本人での分布が全体と異なるかみることが必要だろう (疫学データなども含めて考察する.)

課題2:MRCT特有の試験計画

Pooled region*の設定

- 参加国数が多い試験を行うとき, ごく少数しか組み入れられない国がある. この場合, pooled regionの考え方がより注目されるのではないか.
- 試験開始前に, どの因子がどの程度結果に影響するのかを特定できるかがポイントになる. また, 各国の疫学情報の収集も重要な課題である.
 - feasibility調査で情報をいかにとるかが重要だろう.
 - 複数の要因を考慮し, 地域クラスタを構成する方法も考えられる.
 - クラスタを構成するためのパラメータ設定が検討課題
 - Blind reviewによりpooled regionを検討するという方法もあり得るのでは.
- 解析毎にpooled regionが異なることもあり得る.

*: Regionとは

1. Regulatory region: EUなど
2. Geographical region: 地理的に近い地域. 外因的要因は類似していることが多い.
3. Pooled region: primary endpointに影響する要因(背景因子)に基づき併合した地域.
上記1, 2に基づく必要はないが, 併合にはプロトコル, 薬剤に依存する科学的な理由付けが必要となる.

課題2:MRCT特有の試験計画

Pooled regionに基づく評価

- MRCTを実施すれば、一定の頻度で日本人集団においてネガティブな結果が得られる(逆転現象)ことがある。
 - 試験計画段階又はデータベースロック前に、規制当局と治験実施者の間で、日本を含むpooled regionの症例数やpooled regionの結果で日本人の有効性(and/or 安全性)を判断することについて、十分な議論を行い、合意を得ることで問題解決につながりえるのでは。
- クラスタリングによりpooled regionを設定する場合、パラメータ設定等で複数の設定が考えられる。
 - Pooled regionを一意に定めるのではなく、複数の定義に基づきpooled regionを設定し、結果の頑健性を評価するという考え方もあるのでは。
- 結果に影響を与える因子(以降、民族的要因)が特定できれば、regionを作ることにこだわらずに、単純に民族的要因ごとの部分集団解析でも良いという考え方もある。

課題2:MRCT特有の試験計画

Pooled regionを導入する上での課題

- 安全性の場合は, 日本人の投与経験を重視するので難しいかもしれない.
 - 安全性の評価でも多民族データの意義があると考ええる.
- 日本の治験の空洞化の観点からも歯止めがかかる可能性も考えられる.
- 多民族国家である米国, 欧州と, 単一民族国家である日本では, 他国データの外挿性について考え方が違う.
 - Global first: 全体の結果を各国・地域に外挿できるか
 - Local first: 各国・地域の結果が全体と類似しているか
- 医療現場の意識改革も必要と考える.

その他

- 日本がMRCTに参加していなくても, 民族的要因が特定できていれば, 例えば以下の結果を日本におけるエビデンスとして利用できる日が来るか?
 - 民族的要因の分布が日本と同様の集団における結果
 - 例えば疫学の標準化法等で民族的要因を考慮した推定値