

## 総 説

# E17 により三極国際共同治験から世界の治験へ —新薬開発・評価のパラダイムシフト目前

小宮山 靖\*

ICH E17 Leads Us toward World-Wide Multi-Regional Clinical Trials  
—Predawn of a New Era of Drug Development and Evaluation

Osamu KOMIYAMA \*

## 1. 緒言

2017年11月にStep 4に到達したICH E17ガイドライン(E17)「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則; General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials」は、国際共同治験(Multi-regional Clinical Trial; MRCT)の計画とデザインに関する一般的な原則をまとめたガイドラインである。世界的に見て国際共同試験(Multi-National Clinical Trials)の利用が急速に広まったのは、直近20年であるといわれている<sup>1)</sup>。MRCTに日本が参加するようになってから十数年経過し、日本においてもMRCTは今や珍しいものではなくなっている。E17が存在しなくても、多数のMRCTが行われてきたし、多くの医薬品がMRCTのエビデンスに基づき製造販売承認を得てきた。にもかかわらず、なぜE17が作られたのか、今日においてどのような意味を持つのか。

本稿では、その理由を考察した上で、E17が新たに導入する概念を紹介し、どのようなパラダイムシフトが起きようとしているのかを解説する。

## 2. E17 作成に至る経緯

Table 1にMRCTに関わる内外の指針等の発出を時系列で示す。

ICH E5(R1)の実装以前、日本では、承認審査において外国臨床データを原則受け入れず、日本で実施された治験の結果のみが評価対象であった。ICH E5(R1)の実装後、2005年ころまでは、「後追いブリッジング(Sequential Bridging)」と呼ばれた開発戦略が注目され、50を超える新医薬品がこの開発戦略で製造販売承認を得た。2005年頃からは、次第に国際共同治験への日本の参画が増えていくこととなる。ICH E5(R1)は、既に承認を得た過去の臨床データパッケージがある場合に、「新地域(The new region)」たる国が追加の試験を行い、橋を架けて「新地域」での承認申請を行うための指針であり、欧米では大きな興味の対象ではなかった。もちろん、後追いブリッジング戦略を用いた日本の申請に関わった実務レベルの欧米人はE5(R1)をよく理解していたし、経営層の欧米人は「新地域」に市場を拡大するためにE5(R1)の運用に興味を持っていた。

一方、医薬品開発コストの上昇に伴い、アジア、中南米、東欧など1症例あたりのコストが安い国々での臨床試験が2000年前後から増えてきたことが背景にあり、欧米の規制当局にとっては、自国／地域以外のデータが次第に申請データパッケージに含まれるようになり、従来評価対象になっていたなかった地域のデータが評価上問題となることもあり、取り扱いに苦慮する場面が増えてきていた。米国FDAと米国研究製薬工業協会(PhRMA; Pharmaceutical

\* ファイザー株式会社 東京都渋谷区代々木3-22-7 (〒151-8589)  
Pfizer Japan Inc., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

**Table 1** 国際共同治験に関する内外の指針等

1998年2月	ICH E5(R1) Step 4
1998年10月	「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(医薬審第672号)発出;日本におけるE5(R1)のStep 5
2003年11月	ICH E5 Q&A (No.1~10) Step 4
2006年6月	ICH E5 Q&A (No.11) Step 4; 多地域試験 (Multi-regional Trials)に関する記載の追加
2007年9月	「国際共同治験に関する基本的考え方について」(薬食審査発第0928010号)
2008年4月	「新医薬品承認審査実務に関する審査員のための留意事項」
2010年4月	Reflection paper: Extrapolation of results from clinical studies conducted outside Europe to the EU-population
2012年9月	「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」(事務連絡)

cal Research and Manufacturers of America)は2007年10月に「Challenges & Opportunities of Multi-Regional Clinical Trials」というテーマのワークショップを共同開催した。このワークショップにおいてFDAのRobert Templeは、こう述べている。「米国と西欧の間には約半世紀に渡って築き上げてきた臨床試験に関する信頼関係があり、米国と西欧のデータを特段区別することなく受け入れてきた。しかし、今日、国際共同試験はラテンアメリカ、東欧、アジアを含むようになり、米国や西欧のデータが少ないことも珍しくなってきており、ラテンアメリカや東欧の施設だけで行われた小規模の試験もよくある。我々(FDA)は、これらのデータを受け入れるが、様々な悩ましい経験を通して、今、地域間差というものを注意深く見ている。」これは、FDAに申請されるデータパッケージの中で米国のデータの占める割合は、80~90%を占めていた時代から年々減少し、50%を割り始めた時期の発言である。同ワークショップでは、E17で取り上げられている地域間の一貫性評価の観点というよりは、「これら我々(欧米)にとって馴染みのない国々は、我々が培ってきたClinical Trialというものを本当に実施できる国なのか?」という、前提条件のほうに疑いの目が向けられていた。米国と同様な危機感は欧州にもあり、米国と欧州以外で実施された臨床試験データを積極的には受け入れてこなかった欧州医薬品庁(EMA; European Medicines Agency)は、2009年10月に「EU以外で実施された臨床試験の結果をEU集団に外挿することについてのリフレクションペーパー(Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside the EU to the EU-population)」を公表した。

これらの議論より数年前に作成されたのがICH E5のQ&A No.11である。これはE5の枠組みにおいて、多地域試験(Multi-regional Trials)を扱った最初の指針であった。欧米で行われていた国際共同試験(Multi-National

Clinical Trials)は、一つの国の中で行われた多施設共同試験(Multi-Center Clinical Trials)の自然な拡張でしかなく、E5で整理された民族的要因を体系的に考慮したものではなかった。そのような国際共同試験と区別するために多地域試験という新しい用語が日本製薬工業協会により提案され、用いられるようになった。E5 Q&A No.11は、今日のE17につながる重要な第一歩であったことに間違いはないが、軸足はブリッジングの考え方であったといつてよい。実際、自国/地域での試験結果に興味を持つ地域を「結果を得たい地域(region of interest)」と呼び、試験結果についても「説得力を有する順序(hierarchy of persuasiveness)」として、「1. 地域ごとに独立した試験結果」(結果を得たい地域で統計的に有意)、「2. 地域別では有意ではないが地域間で類似している試験結果」があげられた。日米欧3極のいずれの規制当局も、自国/地域の試験結果に特段の興味を持ち、他の地域あるいは試験全体の結果との類似性を評価するという視点を持っていた。

E17の専門家作業グループ(EWG; Expert Working Group)の議論では、このようなアプローチを“Local first”と呼び、そこから脱却して、“Global first”的アプローチに向かわせようという思いが、少なくとも日米欧の業界メンバー間では共有されていた。振り返ってみれば、E17の最終化まで多くの時間を要したのは、“Local first”から“Global first”への発想の転換が、EWGメンバーですら容易ではなく、咀嚼の時間が必要だったからといえるかもしれない。

### 3. Local first から Global first へ

日米欧3極の規制調和を目指していたICHは、今や世界のICHに変貌を遂げつつあるし、現在の国際共同開発には世界中の国々が参画している。このような時代に、多くの国や地域が自国/地域の試験結果に強い興味をもつこ

とを続けていては、MRCT は破たんしてしまうだろう。MRCTにおいては、自国／地域の症例数は試験全体の一部に過ぎず、非常に少ないことも起こりうる。症例数が少ないほど、偶然のいたずら (play of chance) によって、各国／地域の試験結果は本来の平均的な値から乖離しやすくなるし、各国／地域の患者集団を代表するかも怪しくなるし、推定精度も低くなる。このように不確実性が高まった自国／地域の試験結果に重きを置いた解釈、これに基づく国民への説明は科学に立脚した誠実な対応とはいえない。“Local first” は限界に直面しているのである。

E17で解説されている“Global first”的考え方は、MRCT 全体の結果を参加国／地域で共有し、地域間の一貫性を評価していくとするものである。参加国／地域で共有する MRCT 全体の結果は、主要評価項目の主要な解析結果が統計的に有意となり、試験目的が達成されたことのみを意味するのではない。MRCT 全体が与えた推定値やこれに影響を及ぼす民族的要因の分析結果をも共有するのである。つまり各地域のデータだけでなく、MRCT 全体のデータを使って、各地域の結果を解釈しようとする。どのような民族的要因が結果に影響を及ぼすかを知った上で、地域間の一貫性を評価するのである。結果に影響を及ぼす民族的要因が特定され、各地域、各国の患者集団をそのような民族的要因で特徴づける (characterize) ことができるならば、十分な症例数を持たない各国の症例から得られた実データに依存することなく、MRCT 全体のデータを用いて各国の結果を推定することをも許容するものである。

E17 の EWG において、業界メンバーから「あなたの国のデータが含まれていなくても、あなた方はそれを受け入れるのか？」と問われたとき、FDA、EMA のメンバーは「We will do. (我々は受け入れる)」と即答した。

なお、E17 では、主に検証的な MRCT に焦点を当てているため、有効性の主要評価項目に関する記述が多いが、

安全性評価こそ “Global first” の考え方方がよくフィットする領域であることは留意していただきたい。

#### 4. 地域間の一貫性評価

E17 は、地域間の一貫性の評価の方法についても指針を与えている。一貫性の評価は、たった一つの集計や解析の結果から結論できるものではなく、さまざまな角度から分析を行った上で、一貫性を支持する複数の所見の整合性を確認することによって初めて結論できる。なぜならば、一貫性の評価は本来、検証的な論証ではなく、探索的な論証であるからである。この探索的な論証のために、E17 では「構造化された探索 (structured exploration)」として、どのように多角的な探索を行い、一貫性の結論に至ろうとするのかを可能な限り計画することを求めている。地域間の一貫性の評価においては、結果に影響を及ぼすことが既知の民族的要因、あるいは影響を及ぼしうる民族的要因に注意が払われる。そのような要因の候補として、対象疾患の進行に影響を与える予後因子、当該医薬品の効果に影響を与える予測因子があげられる。影響要因と試験結果の関係、そのことが地域間の一貫性評価にどのように関係するかを概念的に示したのが E17 の Figure 2a, b である (Fig. 1)。

Figure 2a では、対象疾患の重症度が試験結果に影響を及ぼす状況が描かれている。重症度が軽度であるほど反応性が低く、重度であるほど反応性が高い、つまり、重症度が結果変数と相関関係をもつ状況を示している。このとき、重症度という影響要因の分布が地域によって異なっていれば、軽症側が多い地域 I は低めの平均値を与え、重症側が多い地域 II は高めの平均値を与えることになる。国民皆保険制度をもつ国では軽度の患者が集まりやすく、国民皆保険制度をもたない国では重度の患者が集まりやすいということは起こりうる。そうならば、Figure 2a は外因性民

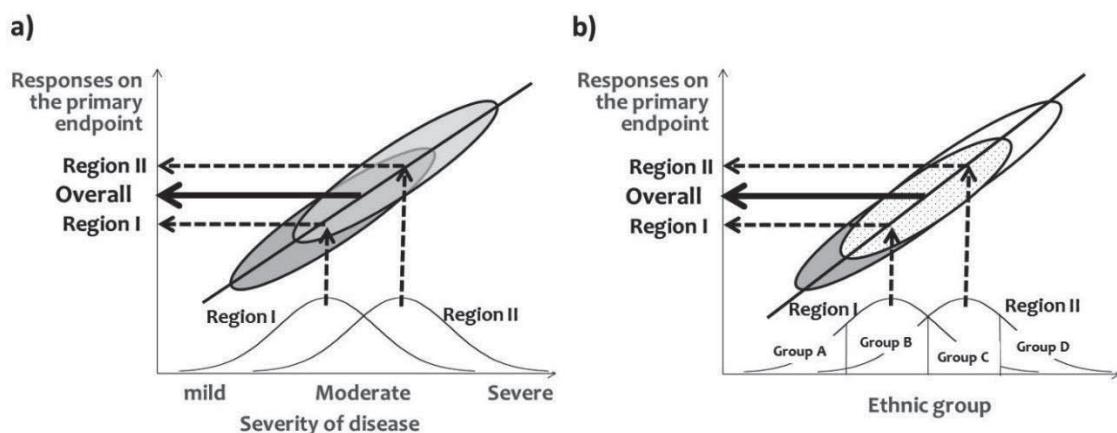


Fig. 1 E17 における Figure 2a, b

族的要因である国民皆保険制度の有無が、内因性民族的要因の分布に影響を及ぼし、内因性民族的要因の分布の違いが結果に影響を及ぼすことを意味している。同様に Figure 2b は、民族によって反応性が異なり、反応性の大きさの順序によってソートすると民族と反応性が相関関係をもつようになることを示している。各国の民族の分布という内因性民族的要因は、その国の歴史や移民政策といった外因性要因によって影響を受ける可能性がある。Figure 2a,b のような背景があり、地域間で差異が生じるのであれば、それは偶然のいたずらではなく、民族的要因によって説明が可能な真の差異である。

地域間差が見られたならば、次の着目点は、その差異が「臨床的に重要な差異 (clinically relevant difference)」であるかである。「臨床的に重要な差異」がどの程度の差異かについて E17 は説明していないが、用法・用量、特定の患者集団に対する注意喚起の仕方、あるいはベネフィット・リスクのバランスが地域間で異なるほどの差異であれば、「臨床的に重要な差異」といえるのではないかと筆者は考えている。観察された地域間差が臨床的に重要な差異でないのであれば、この所見は地域間の一貫性を支持する所見となる。一方、観察された地域間差が臨床的に重要な差異であるならば、MRCT の結果の各地域における意味は異なってくる可能性がある。そのような場合、MRCT の結果は一つであっても、地域ごとの解釈が異なることになり、ベネフィット・リスクの解釈、規制当局の意思決定も変わることが考えられる。E17 はこれら各規制当局による解釈や意思決定に立ち入ることはせず、MRCT の計画とデザインに関する原則を述べるにとどめた。しかし、各規制当局に共通の一貫性評価に対する指針は、統計解析計画を述べた 2.2.7 節に示されている。

## 5. 地域とは何か？

MRCT の参加国ごとに結果を見ていくと、国によって症例数が異なり、場合によっては解釈が困難であるほど少ない場合もある。前述のように、症例数が少ないと、偶然のいたずら (play of chance) によって、各国／地域の試験結果は本来の平均的な値から乖離しやすくなるし、各国／地域の患者集団を代表するかも怪しくなるし、推定精度も低くなる。このような解釈上の困難さを克服する一つの方法が、共通の背景を持つ国を地域としてまとめる方法である。地域という括りで解釈することにより、偶然のいたずらに惑わされる可能性が低くなり、結果の解釈に対する見通しは格段に良くなるはずである。

地域 (region) という用語は、通常は言語によらず地理的な意味での地域を指すが、E17 では特別な意味を持って

いる。E17 の文脈においては、「地域とは、なんらかの共通性をもつ国の集合である」と考えるとわかりやすい。承認に関わる規制を共通に持つ国々の集合は「規制地域 (Regulatory Region)」である（例：欧州連合、オーストラリアとニュージーランド）。地理的に近い国々の集合は「地理的な地域 (Geographical Region)」である。「地理的な地域」は民族や文化的背景など共通する背景が多く、漠然とした安心感があるかもしれないが、試験結果に大きな影響を及ぼす要因が共通であるとは限らない。E17 で新たに導入された「併合された地域 (Pooled Region)」は、試験結果に影響を及ぼす特定の民族的要因にのみ着目して国の集合を構成するものであり、地理的な近さを考慮しないことに注意してほしい。着目している民族的要因により、地理的に離れた国が同じ「併合された地域 (Pooled Region)」に含まれることもありうるし、「地理的な地域」（例えば東アジア）が別々の「併合された地域」に分断されることもありうる。着目している民族的要因が複数ある場合には、クラスター分析を利用することができる。なお、他の国々との共通性が規制の観点、地理的な観点、民族的要因の観点のいずれにおいても見いだせない国がある場合、その国だけが一つの地域となる場合もありうる。

ある特定の MRCT において、「規制地域」、「地理的な地域」、「併合された地域」をどのように組み合わせて用いるかについては、何か決まった規則があるわけではない。試験結果に影響を及ぼす民族的要因が MRCT の計画段階で特定されていなければ、「規制地域」と「地理的な地域」で地域を構成するしかないであろう。一方、試験結果に影響を及ぼす民族的要因が特定されており、観察されるかもしれない地域間差を説明できる力が強いのであれば、一つのアルゴリズムに基づいて「併合された地域」だけを構成することができるであろう。「規制地域」、「地理的な地域」、「併合された地域」の全てを用いる場合もありうる。つまり、試験結果に影響を及ぼす民族的要因がどの程度わかっているか、それがどの程度の説明力を持つかによって、地域の構成は変わってくる。いずれのタイプの地域を使うにしても、地域の数を増やしすぎれば、偶然のいたずらに惑わされる可能性が高まり、地域でまとめた上で評価することの利点が損なわれてしまう。MRCT 全体の症例数にも依存するが、筆者は感覚的に、多くても 5 ないし 6 地域にとどめるほうが良いと考えている。

## 6. 地域の定義の明確化

E17 では、MRCT の計画段階において、地域の定義を注意深く行い、事前規定することを求めている。このように定義した地域が、ランダム化や主要な解析における層別

因子となる場合があるし、地域間の一貫性を評価する上で重要なまとめ方となる場合があるからである。このため、MRCT 開始後に事前規定された地域の定義の変更には慎重さが求められている。

しかし、特に「併合された地域」を用いる場合に、MRCT に参加する予定の全ての国から、影響要因についての情報が十分得られず、MRCT で収集された背景情報に基づいて、定義の変更を行う必要がある場合も考えられる。そのような場合に、盲検解除(割り付け情報の開示)の前に定義を変更することは、ICH E9(臨床試験の統計的原則)ガイドラインで述べられた原則にも反しない。しかし、変更の必要性はきちんと説明されるべきであるし、変更によって一貫性の評価がどのように影響を受けるかには注意を払うべきである。

## 7. 「併合された地域」のもう一つの使い道

「併合された地域」を用いるためには、試験結果に影響を及ぼす民族的要因に関する情報(その民族的要因の分布など)が、MRCT に参加する全ての国で入手可能でなければ、事前規定できない。しかし、MRCT 終了後の探索的解析として、「併合された地域」により地域を再定義した解析を行うことはできる。「併合された地域」は試験結果に影響を及ぼす民族的要因のみに着目して、国をグルーピングしようとしているので、MRCT の試験結果に、着目している民族的要因という観点から新たな洞察を加えることができるかもしれない。試験結果に影響を及ぼす民族的要因の候補が複数ある場合には、異なるアルゴリズムを用いて「併合された地域」をいくつかのパターン用意し、それぞれで解析を行ってみることもできる。

このような使い方であれば、地域の定義の変更にも神経を尖らせる必要もないし、MRCT で得られた患者背景情報に基づいて「併合された地域」を構成することもできるだろう。

## 8. MRCT 全体の症例数設定と地域への配分

MRCT 全体の症例数は、試験目的によって決定される。このことは単一の地域で行われる臨床試験と変わりはない。通常は、MRCT の症例数が単一の地域で行われる臨床試験に比べて多くなることは想定されない。しかし、探索段階で調べられていない新たな国々が検証的な MRCT に参加することがあり、そのような国々が持ち込むかもしれない新たなバラツキを考慮して、症例数を上乗せさせるという方針もありうる。そのような方針をとる場合にも、MRCT 全体の症例数が相当多くなることは考えにくい。

未知の要素が増えれば増えるほど、検証の枠組みから離れてしまい、博打的要素が増えることになるからである。未知の影響要因を減らすために、探索段階での民族的要因の影響評価は重要であるし、MRCT に参加する全ての施設が GCP やプロトコールを遵守できることも重要である。

次の課題は、地域を定義した上で、MRCT 全体の症例数を各地域にどのように配分するかである。E17 は現在用いられているアプローチとして、以下の五つを例示している。

1. 患者数に比例した配分：地域の患者数や罹患率に比例した症例数の地域への配分
2. 均等な配分：各地域への症例数の均等な配分
3. 効果の確保：試験全体の治療効果に対して、特定の割合の治療効果が一つ以上の地域で確保されるようにした症例数の配分
4. 地域における統計的有意：参加地域における統計的有意差を得るのに十分な症例数の配分
5. 既定の最低症例数：既定の最低症例数のある地域への配分

3 番目から 5 番目について、E17 はそれぞれの問題点を指摘しているのみであり、積極的には支持していない。ちなみに、4 番目は、E5 Q&A No.11 において、「説得力を有する順序」の筆頭にあげられていたアプローチである。「1. 患者数に比例した配分」は、医学的、疫学的な見地からの現実に基づいている。「2. 均等な配分」は、地域間差を検出する力を高めようとする統計的考察に基づいている。E17 が推奨するのは、1 番目と 2 番目の両方を考慮してバランスさせるアプローチである。つまり、症例数の最終的な地域配分は、両極端としての 1 番目と 2 番目のどこか中間に落ちることになる。このときに重要な留意点は、地域間の一貫性評価が適切に行えるように、また突出して症例数が多い地域の結果が MRCT 全体の結果を左右することができないように、各地域の症例数をある程度確保することである。言い換えれば、突出して症例数が多い地域を作らないこと、一貫性評価に耐えないほど症例数の少ない地域を作らないことである。具体的には、全ての地域の症例数に上限あるいは下限を設けたり、おおよその目標症例数を設定したりすることが考えられる。

E17 が推奨する 1 番目と 2 番目のバランスを取りアプローチは、MRCT を実施するスポンサーに対して新たな課題を突き付けることにもなる。現在、多くの場合 MRCT は試験が開始されると「早もの勝ち」とばかりに、症例組入れは全ての参加国、より具体的には全参加施設の競争になっている。上述の 2 番目のアプローチはあまり考慮されていない。早く多く症例を組み入れられるということは患者数が反映されているとも考えられるが、実際には施設ごとの組み入れ能力に依存しているので 1 番目のアプローチが推奨される。

ローチを取ったことになっているのかは怪しい。1番目と2番目のバランスを取るアプローチをきちんと実装しようとするならば、およその目標症例数が決められた各地域の中の競争になるであろう。事前規定した地域の中で、施設ごとの契約症例数を調整し、計画から大きく逸れない症例数を実際に組み入れていくという綿密な症例の組み入れ計画と実施が必要になる。これらはどの国のスポンサー、試験実施部門にとっても新たな課題である。参加施設との直接的な関わりを持つモニタリング担当部門の方々にもE17を深く理解していただきたい。

## 9. もう一つの併合方針：併合されたサブポピュレーション

E17で新たに導入された併合方針は、「併合された地域」と「併合されたサブポピュレーション(Pooled subpopulation)」である。

両者に共通しているのは、結果に影響を及ぼす民族的要因に着目して、併合を行い、MRCTの中の部分集団を構成しようとしていることである。「併合された地域」の最小構成単位は国であるが、「併合されたサブポピュレーション」の最小構成単位は症例である。「併合されたサブポピュレーション」は、試験結果の差異をよく説明できる特定の民族的要因が知られており、それによってMRCT全体の症例を層別化しようとしている。例えば、対象疾患の重症度が地域間差を良く説明できる要因であるならば、Table 2の層1, 2, 3はそれぞれ軽度、中等度、重度とすることができます。地域間の一貫性評価とともに、重症度ごとの反応性の違いも評価することが重要であるならば、重症度の層も症例数が均等になるように症例数の配分を考えることもできるだろう。

「併合されたサブポピュレーション」は通常の層別と変わりがないが、特に注目すべき影響要因に着目し、MRCTのプランナーに注意を向けさせるという狙いがあり、新たな名称が与えられていると考えられる。各層の症例数の分布が地域間で違わないと想定される場合には、各層の症例数を均一にすることは目指さず、症例数の配分には考慮し

**Table 2 地域の視点と影響要因の視点**

特定の民族的要因で層別された「併合されたサブポピュレーション」			
	層 1	層 2	層 3
地域 A	○○○例	○○○例	○○○例
地域 B	○○○例	○○○例	○○○例
地域 C	○○○例	○○○例	○○○例
地域 D	○○○例	○○○例	○○○例

ないことになる。「併合されたサブポピュレーション」を作るための要因は、民族や人種といった多くの要因が含まれる粗い要因の場合もあるし、特定の分子(EGFRなど)の多型のようなピンポイントの要因である場合もある。いずれの場合も、試験結果の差異をよく説明できる特定の民族的要因が知られている場合には、MRCTの結果の評価に地域とは異なった洞察を加えることとなる。

## 10. 着目している民族的要因はどの程度の説明力を持つか

「併合された地域」も「併合されたサブポピュレーション」も特定の民族的要因に着目している。未知の影響要因があるかもしれない、各国の集団と他の集団を比較することは重要であるという主張はあるかもしれない。特定の民族的要因に着目していない、国や地理的な地域という視点の重要性は、着目している民族的要因が地域間差を説明する力がどの程度であるかに依存する。着目している民族的要因の説明力を知るためにには、これらの要因を含めた統計モデルの残差分析が有用であろう。残差プロットに系統的な乖離がないことが確認できれば、特定の民族的要因に着目した説明の説得力は増すはずである。

MRCTで観察された有効性や安全性に関する地域間差の所見を、強い説得力をもって説明可能な要因が特定できる場合は、現時点では、そう多くはないかもしれない。ICHガイドラインはひとたび合意されると、10年、20年と生き続けることも珍しくはない。E17は「20年先の将来の人々に恥ずかしくないガイドラインにしよう」という思いで作られている。20年先の科学を予見する能力を筆者は持ち合っていないが、遺伝情報や他のOmics情報が今よりももっと簡単に測定でき、個人情報の取り扱いに対する考え方も成熟し、利用できる世界になっているかもしれない。そのような未来が訪れたとしても、E17は生き続けることができるであろうし、科学の進展とともにPooled region, Pooled subpopulationの利用が広がっていくことも想像できる。

## 11. 今後の展望

E17ガイドラインは、E17以前の時代と、E17以後の時代とに時間軸を分けてしまい、医薬品の国際共同開発を根本的に変える力を持っている。検証的なMRCTより前の、探索的な段階において、結果に影響を与える民族的要因がわかっていないほど、検証的なMRCTの計画とデザイン、更に評価、解釈の柔軟性が増す。E17はMRCTの計画とデザインに関する指針ではあるが、検証

的なMRCTを計画する前の、開発早期の検討の在り方を変えるきっかけになるかもしれない。“Local first”から“Global first”への発想の転換は、E5の枠組みの中でかつて「新地域」だった日本や他の国々のみにとってチャレンジングな課題なのではなく、臨床試験の「先輩」である米国や西欧にとっても同様にチャレンジングなのである。日本人の症例からデータを得るのは、日本国民に説明するためではない。国際共同開発に参加した日本人症例のデータは、着目している背景を共通に持つ世界の患者に説明するための情報に貢献するのである。それこそ“Global first”

である。今後のMRCT、国際共同開発を本当に変えることができるかは、世界のスポンサーと規制当局がE17をどのように実装するかにかかっている。今、まさに新薬開発・評価のパラダイムシフト目前である。

## 文 献

- 1) Hsiehchen D ; Espinoza M ; Hsieh A. The Cooperative Landscape of Multinational Clinical Trials, *PLoS ONE*. 2015, 10 (6), e0130930. doi: 10.1371/journal.pone.0130930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478022/pdf/pone.0130930.pdf>.