

# 希少疾病用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン（試行）

2022 年 5 月

## 目次

一、概要 .....	1
二、希少疾病用医薬品の臨床研究のデザインと分析 .....	2
(一) 一般的な考慮 .....	2
(二) 研究デザイン .....	4
1. 逐次デザイン .....	5
2. 反応アダプティブデザイン .....	5
3. n-of-1デザイン .....	6
4. アダプティブシームレスデザイン .....	7
5. バスケットトライアルデザイン .....	8
6. ベイジアン法 .....	8
7. シングルアーム試験 .....	9
8. リアルワールドリサーチ .....	10
(三) サンプルサイズ .....	10
(四) 統計分析 .....	11
1. 統計モデルの仮定 .....	11
2. 統計分布 .....	12
3. 共変量 .....	12
4. 反復測定 .....	13
三、希少疾病の臨床研究の実施における注意事項 .....	13
四、証拠評価 .....	14

（一）有効性と安全性に関する証拠の評価 .....	14
（二）ベネフィット・リスク評価 .....	17
五、監督管理機構とのコミュニケーション .....	17
六、参考文献 .....	18
別添：日本語と英語の対照表 .....	20

# 希少疾病用医薬品の臨床研究に関する統計学ガイドライン ( 試行 )

## 一、概要

一般的な疾病と比較して、希少疾病とその治療薬の研究開発には下記のような特徴がある： 希少疾病の多くは重篤又は生命を脅かす疾病であり、その多くは先天性・遺伝性疾病であり、ほとんど小児期に発症する。

希少疾病は疫学や疾病の自然史などのデータが少なく、医療情報が不足しており、認められた有効性評価方法や研究エンドポイントが欠如する可能性がある。 患者数が少なく、臨床研究の機会が限られ、医薬品開発の経験が少ない。 疾患には複数の亜型が存在することがあり、異なる亜型によって患者の症状、徴候、有病率及び進行パターンは異なる可能性があり、患者は高い異質性を示す可能性がある。 サンプルサイズが小さい臨床研究の方法が特殊的である。したがって、希少疾病の臨床研究のデザイン、実施及び結果の解釈は常に課題に直面し、希少疾病の臨床用医薬品のニーズが満たされていないことが多い。

希少疾病については、医薬品の研究開発過程において、研究の質と結果の信頼性を確保するために、適切なデザインと分析方法の選択が必要である。臨床研究デザインは、研究開発の成功を左右する重要な要素の一つである。優れた研究デザインは、研究目的を達成することだけでなく、研究の質と研究開発の効率向上にも役立つ。合理的な統計分析が結果を解釈するのに役立つ。本ガイドラインは、希少疾病用医薬品の臨床研究における重要な統計問題について説明し、試験依頼者が希少疾病用医薬品の臨床研究を実施する際の指導を提供することを目的としている。本ガイドラインは、主に医薬品の登録・販売の支援を目的とした臨床研究に適用され、登録以外の目的での臨床研究についても参考として利用できる。

## 二、希少疾病用医薬品の臨床研究のデザインと分析

### （一）一般的な考慮

試験依頼者は、臨床研究デザインの段階で、研究の目的に応じて、適切な推定目的、選択・除外基準、研究及び治療の持続期間、データ収集頻度等、臨床研究に関連する重要な要素を決定すべきである。

疾病の自然史研究は、希少疾病用医薬品の開発において非常に重要である。疾病の自然史とは、患者に何らかの介入をしない状態で、疾病の発症、進行、転帰（疾病回復、患者死亡）までの全過程を指す。疾病の自然史研究は、疾病の経過を追跡し、事前に計画された観察研究である。その目的は、疾病の進行と転帰に関連する人口統計学的、遺伝的、環境的及びその他の要因（例えば、治療方法、併用薬など）を特定することである。したがって、疾病の自然史データは、疾患の診断、進行、転化、転帰などに関する情報を取得するための重要な方法であり、希少疾病用医薬品開発の各段階、特に、患者集団の特定、研究エンドポイントの選択、有効性閾値の決定、バイオマーカーの識別と開発、対照群の選択等において非常に重要な役割を果たしている。希少疾病にとって、疾病の自然史データは、関連する医薬品の開発と市販後の使用に対して重要な位置付けと指導を提供する。初期の臨床研究データは、疾病の自然史データと組み合わせて、後の医薬品開発をサポートする健全で論理的な証拠チェーンを科学的に構成する必要がある。

臨床研究の対象集団については、一方、全体の患者数が少ないことから、希少疾病治療用医薬品の臨床研究では、比較的多くの患者が研究に参加できるように、選択・除外基準を適切に緩和することを検討してもよい。これは、患者の募集が容易になるだけでなく、対象治療集団における医薬品のベネフィット・リスクをより包括的かつ十分に評価されることになると考えられる。他方、異質性の高い希少疾病については、臨床研究に

において、患者の非医薬品関連の異質性を減らし、医薬品の有効性を確認する能力を高めるために、合理的な濃縮戦略が検討される場合がある。

研究の対象集団が希少疾病集団のサブグループである場合、試験依頼者は、研究結果がより広範囲な患者集団に適用可能かどうかを判断するために、対象外のサブグループで当該医薬品を評価することを検討すべきである。

試験依頼者は、適切で科学的にデザインされた研究から確証対象集団の有効性の証拠を取得するものとし、倫理的かつ实际的に実行可能な場合には、可能な限り並行群間比較試験（プラセボ、標準治療、実薬、異なった用量群対照など）のデザインを採用すべきである。対照群の選択は、被験者の募集と脱落に影響を与える可能性があり、試験依頼者は、用量反応、開始遅延、ランダム化治療中止、クロスオーバーデザイン、中間解析を伴うアダプティブデザイン、及び試験データと外部データを利用するハイブリッド合成対照群などの適切な研究デザインを検討することができる。これらのデザインは、プラセボ対照研究の長所を維持しつつ、プラセボへの曝露を減らし、試験治療の利用機会を増やすことができる。

患者数が限られているため、拡大コホート研究や研究開発初期段階でのランダム化など、各被験者のデータを可能な限り最大限に活用することが推奨される。必要に応じて、合理的な層別ランダム化を採用し、群間の比較可能性を向上させ、事前に指定された層別解析によって検出力を向上させる。

盲検化は、バイアスを制御するための重要な手段の一つである。臨床研究で非盲検デザインのみを使用できる場合、その妥当性を説明し、潜在的なバイアスを制御するために可能なすべての手段を講じなければならない。

研究のファミリーワイズエラー率は、一定水準に厳格に管理する必要がある。研究の主要目的が複数の集団（バイオマーカー陽性群と全被験者集団など）又は複数のエンドポイントに対する仮説検定に關与している場合、あるいは有効性による研究の早期終了の中間解析など多重性制御問題の実施が計画されている場合、適切な多重性制御戦略を選択し、プロトコル及び統計分析計画にあらかじめ明記する必要がある。有効性による研究の早期中止を計画する一方、安全性評価のデータが十分かどうか等を考慮する必要がある。

現在、多くの希少疾病に対する有効性評価指標が認められておらず、研究開発の初期段階で新しいエンドポイント評価方法を確立するか、既存の方法を改善することが推奨されている。複数の構成要素を含む複合エンドポイントの場合、全体的な結果が少数の構成要素に大きく依存しないように、各コンポーネントも個別に分析する必要がある。いくつかの構成要素に対して仮説検定を実行する場合は、事前にファミリーワイズエラー率を制御する方法を規定すべきである。

希少疾病の臨床研究には、一般的な疾病よりも幅広い疾病段階（疾病の重症度、合併症など）又は表現型を持つ患者が含まれる可能性があることに、エンドポイントを選択する際に注意する必要がある。異なる段階で異なる表現型を持つ患者に対して、研究エンドポイントの妥当性、感度、信頼性、又は解釈可能性に差異が生じる可能性がある。また、小児患者と成人患者のエンドポイントの指標も異なる可能性がある。

## （二）研究デザイン

通常、ランダム化比較試験は、ランダム化によって推定される医薬品効果に影響を与える要因を最小限に抑えるため、研究結果の信頼性が高く、医薬品の有効性・安全性を評価するための最も効果的且つ正確な「ゴールドスタンダード」である。実際に、承認された希少疾病の治療薬の大部

分は、ランダム化比較試験に基づいている。従来のランダム化比較試験と希少疾病に適用できる可能性のある用量反応、遅延開始、ランダム化治療中止、クロスオーバーデザイン等のデザイン方法については、本ガイドラインでは詳述されず、主に従来のランダム化比較試験に他のデザイン要素（逐次デザイン、反応アダプティブデザイン、n-of-1 デザイン、アダプティブシームレスデザイン、バスケットトライアルデザイン、ベイジアン法など）を取り入れる方法、シングルアーム試験、リアルワールドリサーチ等について説明する。シングルアーム試験デザイン、リアルワールドリサーチ等が登録申請の重要な証拠として採用される場合、試験依頼者は、その合理性を説明するべきである。

どのような研究デザインにも独自の長所と限界があることに注意しなければならない。したがって、実際の医薬品開発においては、試験依頼者は研究目的と具体的な状況に応じて適切なデザインを選択し、事前に監督管理機構とコミュニケーションを取る必要がある。

## 1. 逐次デザイン

逐次デザインとは、ファミリーワイズエラー率を制御した状態で、蓄積されたデータをもとに中間解析を行い、あらかじめ設定した合理的な境界とサンプルサイズで有効性を判断し、試験を継続するかを決定するデザインである。逐次デザインは、研究のエンドポイントを迅速（患者募集率と比較して）に取得できる臨床試験に適用される。この方法は、患者数が少なく、募集に時間がかかる希少疾病の臨床試験に適用できる可能性がある。

## 2. 反応アダプティブデザイン

反応アダプティブデザインとは、登録された被験者の治療結果に応じて、新規登録された被験者の無作為化確率が変化することを指す。このデザインには多くの具体的な形があり、「勝者優先」の方法が一般的で、す



なわち、新たに登録された患者が、登録された被験者の反応に基づいてより良い効果を示した治療法がある場合、盲検法で当該治療群に割り付けられる可能性が高くなる。このようなデザインは、潜在的な比較的效果的な治療群における患者の曝露の機会を増やせる一方で、用量選択と確証試験段階で全体的なサンプルサイズを縮小できる。逐次デザインと同様に、このデザインは、より迅速（患者募集率と比較して）に臨床結果が得られる試験に適用される。しかしながら、このデザインは、無作為化確率が固定されている標準的な仮定に基づいていないため、盲検状態の維持や統計分析などの問題にも注意を払う必要がある。

### 3. n-of-1 デザイン

n-of-1 試験は、構造化された患者自身ランダム化マルチクロスオーバー対照試験デザインとも呼ばれ、自身多段階ランダム化比較試験と略称する。典型的な n-of-1 試験は、複数の治療サイクル（一般的に 3 つ以上）が含まれ、各治療サイクルにはいくつかの段階が含まれ、被験者は各段階で特定の治療を受ける。最初の治療サイクル（例えば、試験-対照、対照-試験）における治療の順序は、ランダムに決定され、その後の各サイクルではランダムに決定されるか、又は体系的なバランスのとれたデザインを用いて（例えば、試験に 2 つのアームがあり、最初にランダムに決定された治療順序は対照-試験であり、その後の治療サイクルには、試験-対照、対照-試験の治療順序が直接割り付けられる）決定される。このデザインの主要目的は、同一被験者に対する複数サイクルのクロスオーバー治療を通じて、被験薬と対照薬に対する当該被験者の反応を観察することにより、当該被験者に最適な治療法を見つけることである。複数の被験者が同じデザインの n-of-1 試験を受けた場合、複数の n-of-1 試験の結果は、クロスオーバーデザインやメタ分析と類似の方法で組み合わせることができる。一連の n-of-1 試験は、一般的に有効性の傾向をよりよく示すことができる。A

と B 二種類の治療 3 サイクルを例として、単一被験者の n-of-1 試験デザインの概略図を図 1 に示す。

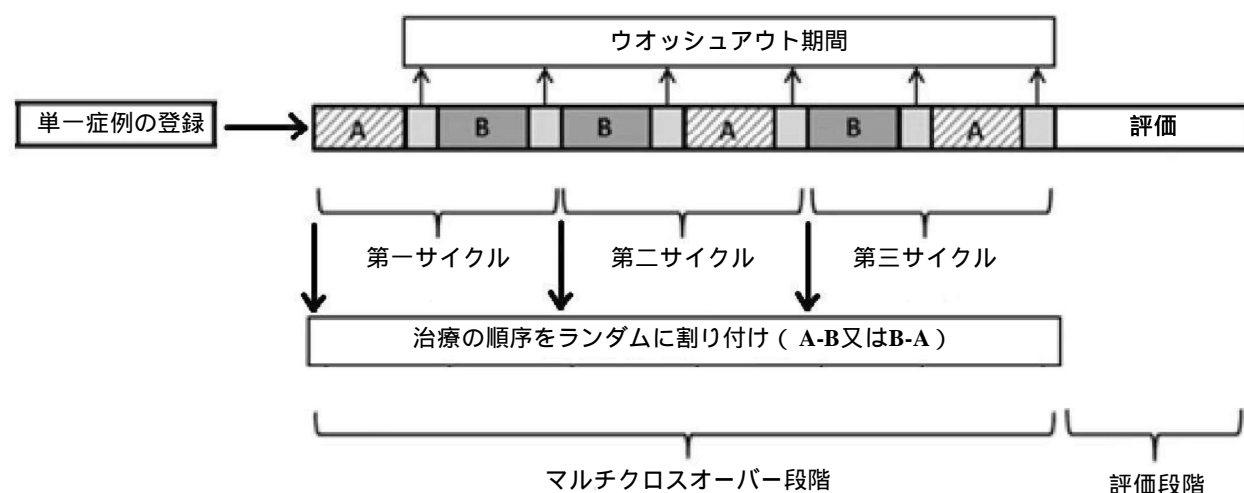


図 1：n-of-1 試験デザインの概略図

n-of-1 デザインの長所は、患者自身の対照デザインを利用することで、統計効率を向上させ、サンプルサイズを減らすことができる。それと同時に、各被験者が積極的な治療を受けることができるようにすることを保証できる。n-of-1 デザインにも、即効性対症療法や、治療終了後迅速に安定したベースライン値に回復できる疾病に適しているなど、限界がある。n-of-1 デザインは、治療期間が長い又は効き目が遅い、及び自然治癒する疾病に適していない。

一般的なクロスオーバーデザインと同様に、n-of-1 デザインの前後の異なる段階でキャリーオーバー効果が生じる可能性があることに注意が必要である。したがって、試験の各治療段階の間にウォッシュアウト期間を考慮する必要がある。また、被験者のフォローアップ時間は、並列デザインより長いため、被験者が脱落する可能性が高くなる。さらに、研究デザインでは、治療順序のランダム化と盲検状態の維持などの問題も考慮する必要がある。

#### 4. アダプティブシームレスデザイン

希少疾病のアダプティブシームレスデザインは、主に推定されたシームレスデザインであり、初期の臨床試験データの使用を可能にし、患者集団人数が限られている場合に適用可能である。例えば、アダプティブ第 II/III 相推定シームレス用量選択のデザインは、一般的に第 II 相試験の終了から第 III 相試験の開始までの時間間隔を短縮し、試験の合計サンプルサイズを縮小し、試験の期間を短縮することができる。また、第 II 相試験に登録された被験者は、フォローアップ期間がより長い、これは医薬品の長期的な有効性と安全性を早期に観察するのに役立つ。アダプティブシームレスデザインを使用する場合、ファミリーワイズエラー率の制御、試験の完全性の維持などの課題（例えば、中間解析結果の漏洩による研究者の後続操作と被験者の登録に影響を与えることを防止する）を考慮する必要がある。

## 5. バスケットトライアルデザイン

希少疾病に適用するマスタープロトコルデザインは、主にバスケットトライアルのデザインである。バスケットトライアルデザインは、同じ生物学的特性を持つ異なる疾病タイプに対する医薬品の治療効果を評価することを目的としており、各サブプロトコルは 1 つ又は複数タイプの疾病を対象としている。

## 6. ベイジアン法

ベイジアン法とは、事前情報とサンプル情報を組み合わせて事後分布を求め、事後分布に基づく統計的推論を行う方法である。即ち、事前情報を利用して研究結果を修正することである。事前情報源には、歴史的研究、専門家の経験、無情報事前分布が含まれるが、これらに限定されない。様々なソースから信頼できる証拠を事前情報として利用することで、現在の試験のサンプルサイズを縮小させ、試験期間を短縮させ、検査効率を向

上させることができる。これは、募集が困難な希少疾病に適用できる可能性がある。

十分な統計学的証拠を取得し、研究の質、有効性及び完全性を保証するために、試験依頼者は、事前情報の合理性と、統計学的結論及び最終結論に与える影響の可能性を十分に評価する必要がある。研究の結論が事前情報に過度に依存させないことを保証するために、その他の合理的な事前分布を感度分析として利用することが推奨される。

## 7. シングルアーム試験

希少疾病の患者数が非常に少なく、臨床試験の実施が困難な場合、特に現在有効な治療法がない、且つ生命を脅かす重大な疾病については、ランダム化比較試験を実施することには医療倫理上のリスクが伴う可能性がある。試験依頼者は、シングルアーム試験デザインが検討される場合、対応する根拠を提供し、バイアス制御措置を明記する必要がある。

一般的に、シングルアーム試験では外部対照を採用する。外部対照は、目標値又は外部の個体レベルのデータにすることができる。

目標値を対照とするシングルアーム試験については、目標値の決定は十分な証拠に裏つける必要がある。試験群が最低限達成すべき目標効果として、先行研究（例えば、メタ分析又は参考するのに最適な研究）の効果量から導き出すこと、又はその業界で広く認知されている効果量を用いることができる。目標値を対照とするシングルアーム試験は、研究デザインと実施の過程で選択バイアスを制御し、登録された患者の代表性と歴史的対照との比較可能性を保証し、統計分析の際に、可能なバイアス（選択バイアス、生存バイアスなど）を考慮に入れる必要がある。同じ期間にわたる並行群間比較が欠けているため、その研究結果は慎重に解釈するべきである。

外部個体レベルのデータを対照とするシングルアーム試験には、並行群間比較とヒストリカルコントロールの 2 つの形式があり、並行群間比較が推奨される。ヒストリカルコントロールの使用は、リアルワールドリサーチの一種類である。ヒストリカルコントロールを採用する場合、事前にヒストリカルデータガバナンスを実施し、管理されたデータが適用要件を満たしている場合にのみ、関連する研究を行うことができる。外部対照の研究エンドポイントの選択は、試験群と一致させるべきである。外部対照のいくつかの臨床エンドポイントの測定が試験群と完全に一致しない場合は、事前にその影響を評価し、設計中に対策を提案する必要がある。試験群のサンプルサイズの推定は、依然として統計的仮定又は推定精度に基づく必要があり、外部対照のサンプルサイズは、マッチングファクターやその他の側面を考慮する必要があるため、一般的に、外部対照のサンプルサイズは試験群より大きい。

## 8. リアルワールドリサーチ

リアルワールドリサーチとは、事前に設定された臨床問題に対して、リアルワールド環境で研究対象者の健康に関連するデータ（リアルワールドデータ）又はこれらのデータから得られた要約データを収集し、分析を通じて、医薬品の使用状況と潜在的なベネフィット・リスクの臨床的証拠（リアルワールド証拠）を獲得する研究プロセスを指す。

試験依頼者が希少疾病用医薬品の市販をサポートする重要な証拠としてリアルワールドリサーチの利用を検討している場合、関連するガイドラインを参照し、厳密な科学的デザインを行い、プロトコル、データガバナンス/管理計画、統計分析手法等について、監督管理機構とコミュニケーションを取り、合意に達することが推奨される。

### （三）サンプルサイズ

希少疾病の臨床研究に必要なサンプルサイズは、医薬品のベネフィット・リスクを十分に評価できることを保証しなければならない。希少疾病のサンプルサイズの決定には、一般的に、伝統的な推定方法が採用される。即ち、臨床研究の目的、デザインタイプ、帰無仮説、対立仮説、有効性目標及び個人差に基づき、一定の検定水準と検定力の下で統計学的に有意な結果を得るために必要なサンプルサイズを推定する。希少疾病の臨床研究における最大の課題は、有病率が低く、研究に登録できる患者数が少ないことである。したがって、試験依頼者は、研究に必要なサンプルサイズをある程度減らすために柔軟なデザイン方法を採用する場合がある。サンプルサイズを決定するために非伝統的な方法が採用される場合（例えば、ベイジアン法などを使用する）、サンプルサイズの推定方法の妥当性（例えば、事前分布、パラメーター推定値などの設定が適切か）を十分に検証する必要がある。必要に応じて、異なる方法及び/又は異なるシミュレーションパラメータに基づいて推定する。関連するパラメータについては、監督管理部門と十分にコミュニケーションを取り、合意に達し、総合的に検討して、最終的なサンプルサイズを決定する必要がある。サンプルサイズの推定は、監督管理部門が必要な審査と検証を実施するのをサポートするために、関連する根拠、文書、コード及び結果を含むが、これらに限定されない完全で詳細な記録が必要である。また、サンプルサイズの決定には、十分な安全性評価データがあることも考慮すべきである。多施設国際共同臨床研究が採用される場合、サンプルサイズの分布は ICH E17 を参照することを推奨する。

#### （四）統計分析

##### 1. 統計モデルの仮定

希少疾病研究は一般的にサンプルサイズが小さいため、複雑で効率的、情報量の多い統計分析方法の検討が必要とする可能性がある。これらの方

法の多くは、統計モデルの利用に関するものであるが、統計モデルの前提となる仮定が満たされている場合にのみ、臨床試験データを利用した有効性に関する推論が合理的であることに注意すべきである。サンプルサイズが小さい場合、事前に設定された統計モデルの前提となる仮定が正確かを検証することは困難であるため、設計では、結論の堅牢性を評価するためにモデルの異なる仮定の下で、及び異なる分析方法を利用することで十分な感度分析を実施するべきである。

モデルが適用可能かどうかを判断することと、モデルの仮定を検証することは非常に重要である。試験依頼者は、プロトコル又は統計分析計画でモデルの仮定、共変量の選択及び利用される分析方法の合理性などの重要な統計学的問題を十分に説明し、監督管理機構とコミュニケーションを取り、合意に達すべきである。

## 2. 統計分布

統計分布の仮定は統計モデルを利用する前提であり、データがある特定の統計分布（正規分布など）に従っているかどうかを判断できない場合は、ノンパラメトリック手法の利用が考えられる。

標準的な漸近法は、サンプルサイズが十分に大きい場合、検定統計量が特定の分布に従うという仮定に基づいている。これは、希少疾病研究のサンプルサイズが小さい場合には適用できない可能性がある。漸近仮定が成り立つか疑問がある場合は、適切な方法を用いて、その方法の小サンプルサイズの性質を評価するか、又は厳密法の利用を検討する必要がある。

## 3. 共変量

モデルに重要な共変量を含めると、有効性推定の精度と検出力を向上させる可能性があるが、共変量の数が多すぎないように注意すべきである。統計分析ではランダム成層因子を考慮すべきであるが、それらの間の交互作用項は一般的に主な分析モデルには含まれない。

#### 4. 反復測定

被験者の複数時点（又は体の異なる部位）を反復測定するデザインを採用すると、検出力を向上させることができる。反復測定デザインでは、同一被験者に対する観察結果は、非独立であることに注意する必要がある。このような非独立性を無視することは、誤った統計学的手法を採用したり、誤った結論につながる可能性がある。この場合、階層線形モデルや混合効果モデルなどの非独立データの統計分析手法を利用できる。

#### 三、希少疾病の臨床研究の実施における注意事項

一般的な疾病の医薬品臨床研究より、希少疾病の医薬品臨床研究のほうが、登録が困難又は登録期間が長い、サンプルサイズが限られている、登録対象の異質性が高い、有効な治療法がないなどの問題に直面することが多いため、臨床研究の実施における品質に対する要求はより高くなる。

第一、治験責任医師は、希少疾病の臨床研究における十分な経験を積んでいない傾向がある。試験依頼者は、臨床研究センターが対応する条件を満たしていることを保証するために、慎重に臨床研究センターを選択する必要がある。治験責任医師と研究スタッフがプロトコルを十分に理解し、プロトコルと GCP に従って厳密に研究が実施されことを保証する。治験責任医師と研究参加者が関連する経験を持ち、研究活動中に発生する可能性のある緊急事態に対処する十分な能力を持っていることを保証する。

第二、希少疾病の患者、特に小児疾病や母子疾病の患者は、臨床研究に関する知識が少ないことが多いため、患者の臨床研究に対する受容度が低い、臨床研究に参加する意欲が低い。したがって、患者の参加意識を高め、臨床研究のプロセスと、考えられるベネフィットとリスクを十分に理解させて、被験者に十分な情報を提供し、可能な限りフォローアップし、脱落率を最小限に抑える。投薬が中止になった被験者については、研究情



報の完全性と解釈可能性を最大化するために研究への継続的な参加を奨励し、フォローアップ観察を実施するべきである。

第三、希少疾病の臨床研究は、登録が難しく、登録時間が長いことが多いため、臨床研究のサイクルが長くなる。比較的長い期間では、疾病診断技術の発展により、登録された被験者の特性が変化させたため、選択バイアスが生じる可能性があり、又は標準治療の変化により、対照群の選択が困難になる可能性がある。これらは、臨床研究の実施と分析にさらなる困難をもたらす可能性があり、研究デザイン段階で必要な考慮を入れる必要がある。

第四、研究集団の代表性と十分なサンプルサイズを確保するために、希少疾病用医薬品の臨床研究の選択・除外基準が緩和される場合がある。このため、登録プロセスが被験者のスクリーニング条件に厳格に従わなければならない、不必要な非対象集団の予定外の登録が回避されるようにする必要がある。

第五、希少疾病の患者数は限られており、臨床研究のデータは、複数の情報源から得られる場合がある。そのため、データの収集と整理は科学的かつ標準化されている必要がある。標準作業手順書（SOP）、品質管理及びデータ品質保証はすべて重要であり、科学的、合理的及び標準化された有効性評価を保証することも必要である。

#### 四、証拠評価

一般的な疾病の医薬品と同様に、希少疾病用医薬品の開発の全体的な目標は、特定の疾病の治療における医薬品の有効性と安全性を確証し、医薬品のベネフィット・リスクを評価し、医薬品の添付文書の作成に根拠を提供することである。したがって、希少疾病用医薬品の開発と評価基準も、医薬品の安全性と有効性の適切な評価に基づくべきである。

##### （一）有効性と安全性に関する証拠の評価

一般的な疾病用医薬品の評価と同様の監督管理基準の下で、希少疾病の特性を考慮し、関連する医薬品の評価については、ある程度の柔軟性が必要である。特に、希少疾病用医薬品の開発に関する証拠の確立には、多形式、多面的、又は複数のデータソースからの証拠の統合を考慮する必要がある、医薬品の評価も異なるエンドポイントの治療効果の臨床的意義、治療効果の持続性、安全性の評価などを含むすべての証拠の分析に基づいて行われる。

すべての形式の証拠は何らかの情報を提供し、最終的な総合分析に含まれるべきである。例えば、非常にまれな疾病では、単一症例の研究による総合評価は、証拠を提供する唯一の方法である可能性がある。このような研究では、研究計画で前向き計画と記述をするべきである。すべてのデータ（他の情報源からのデータを含む）の体系的な審査と総合的な分析によって、証拠の強度が高められる。例えば、個々の症例報告や観察研究について総合分析を行う。

希少疾病用医薬品の開発では、公認された主要な有効性エンドポイントと評価方法が欠けていることが多いため、より十分な証拠を得るために、デザインには可能な限り合理的又は可能性のあるエンドポイント（代替エンドポイント、患者報告アウトカムなどを含む）を考慮に入れ、最終研究報告書にすべてのデータを提示する場合がある。同時に、臨床研究期間中に有効性指標の合理性を調査し、有効性指標の選択の合理性に関する証拠を提供することができる。臨床研究期間中に希少疾病に適する新しい測定ツールとエンドポイントの開発を奨励する。合理的な代替エンドポイントは、臨床効果との関係が明確にする上で、受け入れられるようになる。それ以外の場合は、事前に確立された計画に従って、臨床的有效性、安全性及びベネフィット・リスクの評価をサポートするために、さらなる証拠が必要である。

希少疾病用医薬品の臨床研究の統計デザイン、データ収集と分析及び結果の解釈は、ICH E9 と E9 (R1) に従い、推定目標と中間事象の影響を十分に考慮する必要がある。申請資料には、一般的に、主な分析、感度分析、補足分析、サブグループ分析など、事前計画の統計分析が含まれている必要がある。希少疾病の研究では、患者数が少ないため、複雑な統計解析手法が必要になる場合があるが、結論の堅牢性を保証するために、十分かつ合理的な感度分析を行うことに注意を払う必要がある。また、欠測データ、異質性等臨床研究の実施に関連する問題が研究結果に与える影響に注意を払い、これらの問題が結果に与える潜在的な影響を可能な限り定量化する必要がある。

リアルワールドエビデンスを利用する際には、研究方法の科学性、データの質と関連性、及び研究結果の信頼性を十分に評価し、研究における潜在的な選択バイアス、情報バイアス及び混雑バイアスの分析に焦点を当て、研究デザイン、実施及び統計解析の過程でバイアスの関連する制御措置をそれぞれに説明する必要がある。研究結果については、研究結果の堅牢性を検証するために、その限界を検討し、十分な感度分析を行うべきである。

医薬品開発の過程で安全性評価の目標は、適切な期間内に、医薬品の意図した使用目的に基づき、合理的な数の被験者で医薬品の安全性を説明することである。希少疾病用医薬品については、患者数が限られていることから生じる可能性のある課題を考慮すべきである。市販前の安全性データを可能な限り増やすために、試験依頼者は、疾病の自然史データ、用量選択研究、対照群の設定及び補助安全コホートの確立など安全性評価を強化する方法の利用を検討すべきである。十分に信頼できる自然史データは、医薬品関連の副作用と潜在的な疾病の症状を区別するのに役立つ。倫理的及び实际的に実行可能な場合、並行群間比較デザインの利用は、有害事象

の因果関係の解釈に役立つ。補助安全コホート（例えば、有効性研究と並行する安全コホート、医薬品の他の適応症に関する研究、類似医薬品の研究）は、市販前の安全性データベースを充実させ、より多くの医薬品の安全性情報を提供できる。医薬品開発プログラムで直面する可能性のある課題に対して、試験依頼者は具体的な対応策を提案すべきである。

## （二）ベネフィット・リスク評価

希少疾病の研究開発におけるデータは豊富ではない可能性があるが、良好なベネフィット・リスクの特徴を明確に提示する必要がある。試験依頼者は、ICH M4 E（R2）の要求事項に従い、医薬品の意図した使用目的について簡潔で総合的かつ明確に説明できるベネフィット・リスク評価を提供する必要がある。ベネフィット・リスク分析では、希少疾病の特性を考慮する必要がある。例えば、現在効果的な治療方法の有無、疾病の重症度（重症か生命を脅かすかどうか）、臨床上の緊急性、医療ニーズが満たされていない場合のリスクに対する耐性等。ベネフィット・リスクの分析では、まずベネフィットとリスクを明確に定義し、主要なベネフィットとリスクに関連するデータを提供し、データの限界と不確実性を十分に評価する必要がある。明確なリスク又は潜在的なリスクについては、対応するリスク管理計画を提案する必要がある。データ分析結果の解釈には、統計的有意性と臨床的有意性の両方を考慮する必要がある。患者報告アウトカムと医師の臨床的見解をベネフィット・リスク分析に含め、重要な補足にする。

臨床研究における希少疾病用医薬品の限界を考慮すると、医薬品のベネフィット・リスク評価のためのより十分な証拠と情報を提供するために、医薬品が市販された後、関連する安全性と有効性データをさらに収集することが必要である。

## 五、監督管理機構とのコミュニケーション

研究デザイン、実施、分析及び報告における希少疾病の特殊性のため、試験依頼者は、プロトコルのデザイン及び実施における主要な統計学の問題について、監督管理機構とコミュニケーションを取ることが推奨される。試験依頼者は、コミュニケーションを取る前に、プロトコルと主要な統計学の問題に関する詳細な資料を監督管理機構に事前に提供する必要がある。

## 六、参考文献

- [1] Cornu C, Kassai B, Fisch R, et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis.* 2013, 8: 48.
- [2] Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, et al. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discovery Today.* 2019, 24 (3): 867 -872.
- [3] Friede T, Posch M, Zohar S, et al. Recent advances in methodology for clinical trials in small populations: the InSPiRe project. *Orphanet J Rare Dis.* 2018, 13(1): 186.
- [4] ICH. ICH E1A: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long -term Treatment of Non -Life-Threatening Conditions. 1995.
- [5] ICH. ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials. 1998.
- [6] ICH. ICH E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. 2019.
- [7] ICH. ICH E17: General Principle for Planning and Design of Multi -Regional Clinical Trials. 2016
- [8] ICH. M4E(R2): The CTD -Efficacy. 2017.
- [9] Public Policy Committee, International Society of Pharmacoepidemiology. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016, 25(1): 2 -10.

- [10] Chow SC, Chang YW. Statistical considerations for rare diseases drug development. J Biopharm Stat. 2019, 29(5): 874 -886.
- [11] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター．医薬品開発とレビューをサポートするリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）．2020．
- [12] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター．リアルワールドエビデンスを生成するためのリアルワールドデータに関するガイドライン（試行）．2021
- [13] 国家医薬品監督管理局医薬品審査センター．希少疾病用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン．2021

別添：日本語と英語の対照表

日本語と英語の語彙対照

日本語	英語
n-of-1 デザイン	n-of-1 Design
ベイジアン法	Bayesian Method
階層線形モデル	Hierarchical Linear Models
シングルアームデザイン	Single -arm Design
非独立	Non -Independent
補助安全コホート	Auxiliary Safety Cohort
個人レベルデータ	Individual -level Data
ハイブリッド合成対照群	Hybrid Synthetic Control Arm
混合効果モデル	Mixed -effects Models
疾病の自然史研究	Natural Disease History Study
用量反応	Dose Response
漸近法	Asymptotic Methods
クロスオーバーデザイン	Cross -over Design
厳密法	Exact Methods
解釈可能性	Interpretability
信頼性	Reliability
拡張コホート研究	Expansion Cohort Study

日本語	英語
バスケットトライアルデザイン	Basket Trial Design
感度	Sensitivity
並列デザイン	Parallel Groups Design
アダプティブ第 II/III 相推定シームレス用量選択デザイン	Adaptive Phase II/III Inferential Seamless Dose -selection Design
アダプティブシームレスデザイン	Adaptive Seamless Design
ランダム化治療中止	Randomized Withdrawal Design
ランダム化比較試験	Randomized Controlled Trial (RCT)
即効性対症療法	Fast-acting Symptomatic Treatments
完全性	Integrity
回復	Resolution
生存バイアス	Survivorship Bias
逐次デザイン	Sequential Design
開始遅延デザイン	Delayed Start Design
反応アダプティブデザイン	Response -adaptive Design
閾値	Threshold