

## 患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床開発に関するガイダンス

### はじめに

希少疾病の中でも患者数が特に少ない疾病に対する医薬品（以下「ウルトラオーファンドラッグ」）の臨床開発においては、試験実施にあたって十分な被験者数の確保が実質的に難しいことから、有効性・安全性の検証を目的とした臨床試験の実施が困難である場合が多い。患者数が特に少ないことが病態の解明そのもの及び患者の診断・特定を困難にしていることも、その開発を難しくする要因の一つとして考えられる。このような背景から、臨床データパッケージをより慎重かつ柔軟に考える必要があり、個々の臨床試験のデザイン、実施、解析、評価の各段階において様々な工夫が求められる。本文書は、このようなウルトラオーファンドラッグの臨床開発にあたり、少数の被験者でも合理的に有効性・安全性を評価するための留意事項をまとめたものである。

なお、本文書では、国内患者数が1,000人未満程度の希少疾病に対する医薬品を「ウルトラオーファンドラッグ」と呼ぶ。

### 1. エビデンスの構築

#### (1) 無作為化比較試験

一般的に、医薬品の承認時点でその有効性・安全性に関する高いエビデンスを示す手段の一つは、複数の無作為化比較試験において適切な対照群に対する統計学的有意差を示すことである。PMDAが発出した「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」（平成20年4月17日）には、「結果の信頼性を担保するため、原則として「2本以上の無作為化比較試験」において、有効性が検証されていることが望ましい」と記載している。一方で、同文書には、「特に、希少疾病医薬品又は既存治療が確立していない重篤な疾患領域の医薬品については、その臨床的意義等を踏まえ、個別に判断すべき事項が多いと考えられることから、必ずしも本文書における各事項の適用のみによって最終判断を行うものではないが、本文書の趣旨を十分に理解し、適切なデータの基に科学的な評価を行う必要がある」という記載もある。ウルトラオーファンドラッグは希少疾病用医薬品の中でも患者数が特に少ない疾病を対象としていることから、こうした考え方を理解し、状況に応じて適切な臨床開発を行う必要がある。

ウルトラオーファンドラッグの中でも一定の症例数が確保できる場合においては、複数の無作為化比較試験（用量反応試験や海外試験を含む）を実施することも可能であろう。一方、症例数が更に少ない場合には、無作為化比較試験1本あるいは単群試験のみで有効性を評価せざるを得ない場合も想定される。作用機序が明確で期待される効果が推定可能な場合や疾患の自然経過が明確な場合等では単群の試験により有効性を評価することも可

能であろうが、そうでない場合には、統計的有意差を求めることのできる症例数の試験でなくとも、参照群（統計的な検出力を担保しないものの比較のために置かれる対照群（プラセボあるいは既存薬））をおいた無作為化比較試験の実施を検討した方が有効性評価がしやすい場合もある。

## **(2) 用量反応試験**

用量反応試験は適切な用量を探索するために重要な試験であり、並行群間比較用量 反応試験、クロスオーバー用量 反応試験、強制的漸増試験、任意漸増試験等、種々のデザインが考えられる。ウルトラオーファンドラッグであっても、可能な限り用量反応試験を実施することが望ましいが、症例数が極めて少ないため複数の用量群をおいた比較試験の実施が困難な疾患も想定される。少ない症例数での用量反応の検討の方法として、同一対象における用量漸増試験（強制的漸増試験、任意漸増試験）が考えられるが、こうした方法が適用可能な疾患に限られること、持ち越し効果の影響があることなどに留意する必要がある。

用量反応試験を実施しない場合には、薬理作用、健康成人で実施した PK/PD 試験成績、海外用量反応試験成績、臨床研究や使用実態調査、文献報告等も用いて、用法・用量設定の妥当性を説明する必要がある。効能追加の開発では、既存効能における推奨用量も十分参考にすべきである。用量設定の根拠が明確でない場合には、必要に応じて製造販売後に適切な用量を調査することも考慮すべきと考える。

## **(3) 継続投与試験の実施**

患者数が特に少ない希少疾病に対する酵素補充療法やその他長期投与が必要な医薬品等において、継続投与試験は、医薬品を長期間投与した際の安全性及び有効性を確認すること等の薬効評価の観点のみならず、患者（被験者）が治療を継続できるメリットがあることから有用と考える。

## **2. 利用データソース**

### **(1) 国際共同治験や海外試験成績の利用**

国内患者数が少なく国内でエビデンスレベルの高い治験が実施出来ないことが想定される場合の有効な開発戦略として、国際共同治験の実施により症例数を増やし、無作為化比較試験等の適切な試験をデザインすることが考えられる。なお、ウルトラオーファンドラッグの場合であっても、「国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日、薬食審査発第 0928010 号）」を参照しつつ開発を進めることが有用である。

加えて、海外試験成績を利用して開発をすることが考えられる。特に、日本では希少疾病であるが、海外では比較的症例数の多い疾患では、海外臨床試験成績の利用は有用であ

ると言えよう。利用できる海外臨床試験成績として、無作為化比較試験や用量反応試験等も含まれ、国内において単群試験のみの場合や用量反応試験が実施されていない場合、臨床試験数が少ない場合等において、海外臨床試験成績を利用することは、よりエビデンスを高めるための有効な手段であると考えられる。

なお、国際共同治験あるいは海外試験成績を利用する際には、国際共同治験全体の有効性・安全性あるいは海外試験成績の有効性・安全性を日本人集団に外挿できることを説明する必要があるが、症例数が少なく十分な検討ができない場合には、国内外の健康成人における PK（場合によっては PD やバイオマーカー）等から外挿することの妥当性を説明することも想定される。

## **(2) 臨床研究や使用実態調査の利用**

国内患者数が少なく十分な治験が実施出来ないことが想定される場合の開発戦略の一つとして、治験成績に加えて、日本における臨床研究や使用実態調査等の結果を参考に用いることが挙げられる。臨床研究や使用実態調査はエビデンスレベルや資料の信頼性が必ずしも高いとは言えないが、日本の医療実態下での使用成績を利用することができるという利点がある。また、海外における研究結果等を利用することも有用であろう。こうした国内外資料の事例として、臨床研究、先進医療、継続提供、適応外使用症例報告や公表文献、場合によってガイドライン等が挙げられる。

## **3 . pivotal 臨床試験の計画**

### **(1) 評価項目**

ウルトラオーファンドラッグの臨床試験においても、主要評価項目として真のエンドポイントを用いることが望ましいが、代替エンドポイントを用いることにより、試験期間を短縮することや少ない症例数で臨床試験を実施することが可能となったりする。代替エンドポイントによる評価を行う場合には、可能な限り、代替エンドポイントと真のエンドポイントとの関係を説明する必要があることは言うまでもない。

また、副次評価項目として、可能な限り多くのエンドポイントを評価し、それらの一貫性や関連性を評価することは、薬効を総合的に評価する上で有用である。

### **(2) 対照群の設定**

ウルトラオーファンドラッグの場合、疾患の自然経過が明確な場合等では対照群をおかない単群試験で有効性を評価することも考えられる。一方、症例数が極めて少なくても、参照群をおいた無作為化比較試験の実施を検討した方が有効性評価がしやすい場合もある。対象疾病の病因や性質（自然経過を含む）、医薬品の作用機序、臨床試験で用いられる評価項目や得られる効果の大きさ等も勘案して、同時比較対照群の設置の必要性を判断する。

一方、外部対照を用いるといった開発戦略も考えられる。こうした場合、外部対照の患者群と臨床試験の患者群の類似性を担保することが重要であり、マッチングなどの手法を積極的に導入することも、外部対照と臨床試験の患者群の違いを少なくし、比較可能性を高めるための手段と言えよう。また、調査時期による影響を除くためには、可能であれば同時期での対照を用いることが望ましいが、自然経過に関する疫学研究の調査結果等の既存対照を用いる場合には、その妥当性を説明する必要があるであろう。なお、患者登録（レジストリ）は患者のリクルートを円滑にするのみならず、適切な外部対照を入手する手段として有用である場合がある。

### **(3) 臨床試験デザイン**

対照との比較を行う場合には、通常、並行群間比較試験の実施が考えられる。並行群間比較試験に比べ少ない症例数で比較が可能なクロスオーバー試験を実施することも考えられるが、適応できるケースが限定されること、持ち越し効果や時期効果が存在すると結果にバイアスが生じる可能性があることに留意する必要がある。持ち越し効果等の影響も含めて評価を行うために、例えば、主観的な評価項目を設定せざるを得ない疾患領域では、対照の投与期間を設置した投与期無作為化二重盲験前後比較試験を実施することも考えられる。こうしたデザインが適用できる疾患は限定されているが、症例数が少なくてもエビデンスレベルの高いデータを得るために工夫された方法の一つと考えられる。疾患の自然経過が明確な場合には、閾値を設定した単群試験により有効性を評価することも可能であろう。

予防投与における効果を検討するような場合には、個人内比較試験を実施することにより有効性を評価することも考えられる。このような場合には、発症頻度を踏まえ、観察期間と投与期間を適切に設定する必要があることは言うまでもない。

### **(4) 症例数の設計**

患者数が特に少ない希少疾病を対象に無作為化比較試験を実施する場合、十分な検出力を確保することができないことが想定される。一般に、有意水準は5%に、検出力は80%～90%に設定されることが多いが、ウルトラオーファンドラッグの中でも患者数が特に少ない場合等においては、検出力を下げることを考慮することも必要になってくるであろう。また、患者数を踏まえ、実施可能性の観点から症例数を設定し、その中で有効性および安全性を検討せざるを得ない場合も想定される。

## **4. 製造販売後における情報収集**

治験で得られる情報には限界があることから、医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動（製造販売後調査等）により安全性・有効性情報を収集することは工

ビデンスを蓄積する上で有用である。特に、ウルトラオーファンドラッグ等に関しては、治験で得られる情報が希少疾病用医薬品の中でもより少ないことが想定されることから、製造販売後調査の位置づけはより高いと考えられる。製造販売後に投与全症例を対象とした調査を行うことに加え、例えば、治験で用量反応の検討が十分できなかった場合に推奨用量を再確認することや治験の選択基準以外の対象における有効性・安全性を確認するための製造販売後臨床試験を実施することも想定される。さらには、製造販売後調査において無治療群等の対照も含めて調査することも考えられる。こうした方法を用いる場合に、外部の利用できるデータがあることが望ましい。例えば、患者登録（レジストリ）システムの構築等を考えていくことは、ウルトラオーファンドラッグの開発時のみならず市販後にエビデンスを蓄積するためにも有用と考える。