

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

患者数が特に少ない希少疾病に対する医薬品の
有効性・安全性評価のためのガイダンス作成に関する研究

総合研究報告書

研究代表者	成川 衛	北里大学大学院薬学研究科 准教授
研究分担者	荒戸照世	北海道大学大学院医学研究科 教授
	土田 尚	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部
研究協力者	金子真之	北里大学大学院薬学研究科 特任助教
	前田浩次郎	北海道大学大学院医学研究科

研究要旨

本研究では、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の開発に焦点を当て、その臨床データパッケージ等の分析、諸外国における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査、希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等を行った。そして、これらの結果を踏まえて、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に留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を取りまとめた。

これまでも、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発においては、臨床試験のデザインや結果の評価において種々の工夫が施されてきた。今後、本ガイダンス文書も参考にしながら、個々の医薬品の置かれた状況も考慮した柔軟かつ適切な臨床開発が行われていくべきと考えられる。また、希少疾病用医薬品に係る制度的枠組み及びその運用においても、今後その開発をさらに促進するための対応と見直しが適時に行われることが望まれる。

A. 研究目的

近年の医学（医療技術、診断技術など）の進歩に伴い、従来は原因の特定や早期の発見・診断が困難であった疾患について病態の解明などが進んできたものもある。これにより、これまでほとんど治療法がなかった希少な難病に対して、新たな治療法が利用可能となる状況も生まれている。しかしながら、希少疾病全体から見ればそれらはまだ一部であり、中でも患者数が特に少ない疾病（国内患者数が1,000人未満程度を想定）における **unmet medical needs** は依然として高い。これらの疾病については、病態の解明などがなかなか進まないといった面もあるが、有望なシーズ（医薬品候補物質）が見つかりながら

も、臨床試験等によってその有効性・安全性を示すステップが何らかの理由でうまく進まないことにより開発が停滞してしまうといった状況も考えられる。

このような希少疾病に対する医薬品においても、製造販売承認取得のためには臨床試験等によりその有効性・安全性を示す必要があることは、通常の医薬品と同様である。しかしながら、開発企業側から見ると、(1)患者数が極端に少ないが故に通常の臨床試験の方法論（試験デザイン、評価法）を適用できないことが多い、(2)仮に試験が成功し製造販売承認を得たとしても市場性が小さく投資回収の見込みを立てづらい、といった背景から開発が躊躇される状況にあり、何らかの手立てを

講じていく必要がある。厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会による「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」（2012年1月）においても、患者数が特に少ない希少疾病におけるレギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者数でも合理的に安全性・有効性を評価できるようにガイドラインを整備すべきであるとされている。

本研究は、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に焦点を当て、その開発の推進を図るため、これまでに承認されたこの種の医薬品の臨床データパッケージ等の整理分析、欧米との状況の比較、その開発促進のための制度的側面からの検討等を行い、これらの結果に基づき、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に留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成することを目的とした。

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。

B. 研究方法

2年間の研究において、我が国でこれまでに承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析、欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査、希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等を行った。これらを踏まえて、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に留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書を作成した。

以下に、課題ごとの研究方法の概要を示す。

1. 日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析

2001年4月～2014年3月までに我が国で承認された希少疾病用医薬品について、個々の医薬品の審査報告書等に基づいて臨床デー

タパッケージの資料構成（国内外の評価資料及び参考資料）、実施された臨床試験数、臨床試験の内容（評価項目、デザイン及び症例数）、無作為化比較試験、用量反応試験、継続投与試験／長期投与試験の実施状況等を調査整理し、対象患者数（ウルトラオーファンドラッグ及びそれ以外の希少疾病用医薬品の別）との関係を分析した。その結果に基づき、薬効評価時の留意事項、今後他のケースで参考にできる事項などを抽出し整理した。

2. 欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査

欧州における希少疾病用医薬品の開発促進のための枠組み、薬効評価の方法・考え方について把握するため、EMAのwebsite情報の調査、EMAで開催されたEMA/FDA/MHLW-PMDA^{注)}希少疾病用医薬品ワークショップへの参加、その後EMAの希少疾病用医薬品等担当者との会合を通して、情報収集・意見交換を行った。

注) EMA (European Medicines Agency: 欧州医薬品庁)、FDA (Food and Drug Administration: 米国食品医薬品局)、MHLW (Ministry for Health, Labour and Welfare: 厚生労働省)、PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 医薬品医療機器総合機構)

3. 患者数が特に少ない小児領域の希少疾病に対する医薬品開発に関する研究

国内で近年承認されたウルトラオーファンドラッグに占める小児領域の比率が高かったため、それらの疾患に注目し、審査報告書から承認の際に必要とされた臨床データ等の詳細を調べた。その中のいくつかを選び、承認を取得するために実際にどのように開発が進められていったのかを調査整理した。

4. 希少疾病用医薬品の開発促進制度や指定状況等の国際比較

日本、米国及び欧州（EU）における希少疾病用医薬品の開発促進制度について、規制文書、文献等を調査し内容を整理の上、比較検討した。また、日米欧の規制当局にて開示されている希少疾病用医薬品指定のリスト等を基に、希少疾病用医薬品の指定・承認状況の国際比較を行った。

5. 希少疾病用医薬品の開発経験に関する企業調査

我が国において、過去に希少疾病用医薬品の指定を受け、2001年4月から2013年12月の間に製造販売承認を受けた新医薬品を調査対象とし、希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査を行った。さらに、希少疾病用医薬品の開発について豊富な経験を有する製薬企業（2社）に協力いただき、ウルトラオーファンドラッグを含めた希少疾病用医薬品の開発を促進させるために必要と考えられる措置及びその運用について意見を聴取した。

C. 研究結果

1. 日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージ等の分析

2001年4月～2014年3月までに国内で承認された希少疾病用医薬品（ワクチン、抗HIV薬等を除く）110品目を検討対象とした。

（ウルトラオーファンドラッグ 36品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグが74品目）

ウルトラオーファンドラッグについて、国内臨床試験成績が評価資料として添付されている品目が28品目（77.8%）、海外臨床試験成績が評価資料として添付されている品目が24品目（66.7%）であり、国内臨床試験成績が添付されていない8品目中6品目で海外臨床試験成績が添付されていた。21品目（58.3%）において、国内で実施された臨床

研究や各種の調査結果などが参考資料として添付されていた。

ウルトラオーファンドラッグではウルトラ以外のオーファンドラッグに比し、国内無作為化比較試験の実施割合が極めて低く、また、無作為化比較試験が2試験以上実施されている品目が少なく、実施されていない品目が多かった。さらに、国内用量反応試験が実施された品目の割合がやや低く、実施されているケースでは漸増法によるものが多かった。国内で用量反応試験を実施していない場合の用量設定の根拠として、海外用量反応試験成績、オープン試験の成績、臨床研究や使用実態調査、文献報告に加え、健康成人で実施したPK/PD試験成績や非臨床試験結果を用いている事例が認められた。この他、レトロスペクティブ調査（適応外使用症例報告収集）、使用実績調査をはじめとする種々の参考資料が用いられていた。

Pivotal臨床試験のデザインを見ると、評価項目、対照群、症例数等の設定において種々の工夫が施されていた。その他比較のために工夫された試験デザインが採用されていた品目もあった。

2. 欧州における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査

欧州では、希少疾病とは欧州で10,000人あたり5人以下の、生命を脅かす又は慢性衰弱性疾患を指す。オーファンドラッグを開発しようとする企業には、様々なインセンティブを付けて開発促進が図られており、これには、医薬品開発の支援（開発当初や承認後の科学的助言やプロトコル支援）、プロトコル支援料や医薬品の製造販売承認申請料などの減額、承認後の市場競争の回避（10年の市場独占期間が付与）、助成金（研究費）の授与がある。また、欧州におけるオーファンドラッグ開発の特徴として、SMEs（small and medium-sized enterprises：中小企業）の存

在が挙げられる。SMEs は希少疾病用医薬品等の主たる開発者であり、最近 SMEs により申請され、CHMP が評価した 14 品目のうち、8 品目は希少疾病用医薬品である。オーファンドラッグを開発する SMEs には、管理・手続き料の減額などのさらなるインセンティブが付与される。

3. 患者数が特に少ない小児領域の希少疾病に対する医薬品開発に関する研究

2001 年 1 月～2014 年 3 月までに国内で承認された小児領域のウルトラオーファンドラッグは 13 品目、ウルトラ以外のオーファンドラッグは 14 品目であった。特にウルトラオーファンドラッグについては、60%以上がその承認に国の何らかの検討会議（抗がん剤併用療法検討会議、未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議、医療上の必要性の高い適応外薬未承認薬検討会議）が関与していた。

小児希少難病のうち先天代謝異常症については、厚生労働科学研究「小児希少難病患者家族会ネットワークを活用した患者臨床情報バンクの構築とその創薬等への活用」において、自己登録システムである先天代謝異常症臨床情報バンク JaSMIn（Japan Registration System for Metabolic & Inherited Diseases：先天代謝異常症患者登録システム）及び専門医の研究グループと日本先天代謝異常学会、患者家族会が協力して立ち上げた臨床情報バンクである MC-Bank（Inherited Metabolic Disease Clinical Information Bank：先天代謝異常症臨床情報バンク）が構築されている。MC-Bank は、専門医と患者会が共同で登録シートを作成し、医学的情報のみならず、生活状況や治療に対する満足度など、患者やその家族の視点からの情報をもとに、真に必要な医療や福祉の在り方を把握することを目指していると説明されており、このようなレジストリ作成とその

利用は、今後のオーファンドラッグの開発のために参考になる。

4. 希少疾病用医薬品の開発促進制度や指定状況等の国際比較

日本、米国、欧州ともに、患者数の少ない疾病に用いられる医薬品の開発を促進するための制度が存在する。制度の施行は、米国が最も古く 1983 年、日本が 1993 年、欧州が 2000 年であり、各々自国（地域）の法律レベルの根拠を有する。指定の条件については、自国（地域）内の患者数の少なさを基本としつつ、米国及び欧州では患者数の多寡にかかわらず開発（製造）費用の回収が不可能な医薬品もその対象に含めている。希少疾病用医薬品指定のメリットとして、より長期間の先発権の保護、経済的支援（各種手数料の減額、研究開発への助成金交付など）の他、規制当局による研究開発のサポート（プロトコル支援）が挙げられる。（別表 1）

なお、希少疾病用医薬品の先発権の保護については、欧州では、希少疾病用医薬品には承認後 10 年の市場独占期間が与えられるが、通常の新薬（承認後 8 年のデータ保護期間、その後 2 年の市場独占期間）との違いは、この 10 年間はデータ保護期間である（後発医薬品等の承認申請ができない）ということと、保護の対象が有効成分が同一の後発医薬品に加え、当該希少疾病用医薬品と類似した成分の医薬品（同種同効薬）にも及ぶことである。米国では、（通常の新薬が 5 年間であるのに対し）希少疾病用医薬品には承認後 7 年の市場独占期間が与えられる。

日米欧の規制当局にて開示されている希少疾病用医薬品の指定品目リストに基づく、2012 年までに日米欧で希少疾病用医薬品指定を受けたものはそれぞれ 313 件、2,754 件、906 件であった。このうち製造販売承認を受けたものはそれぞれ 191 件、418 件、79 件で

あり、承認／指定の割合は日本が著しく高かった。また、日本では欧米に比して、小規模企業が指定を受けることが相対的に少なかった^{注)}。希少疾病用医薬品を物性別にみると、日本は、核酸／ベクター／細胞／組織といった薬剤の指定が少ないことが示された。

注) 日本の現行制度では、大学・研究機関等が希少疾病用医薬品の指定を受ける開発機関になることは想定されていない。

米国で希少疾病用医薬品の指定を受け、日本又は欧州でも指定を受けた品目はそれぞれ約 5%、15%であり、米国で製造販売承認を受け、日欧でも製造販売承認を受けた品目はそれぞれ 17%、9%であった。米国を基準とした希少疾病用医薬品指定のラグの平均は、日欧でそれぞれ約 53 カ月、12 カ月、製造販売承認については約 54 カ月、24 カ月であった。

この他、日本及び欧州での希少疾病用医薬品の指定タイミングを把握する目的で、2014 年 5 月までに我が国で希少疾病用医薬品の指定を受けた品目のうち欧州でも同じ効能・効果で希少疾病用医薬品の指定を受けていることが確認できた 63 品目について詳細を調査した。その結果、自国（地域）で希少疾病用医薬品に指定された時点で、計画中も含めて臨床試験に何らかの形で着手しているものの割合は、日欧でそれぞれ 79%、84%であった。同一品目の指定日を日欧で比較したところ、日本と比較してより早い時期に欧州で希少疾病用医薬品の指定を受けている品目が多かった。

5. 希少疾病用医薬品の開発経験に関する企業調査

希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査では、125 の希少疾病用医薬品の製造販売企業 52 社に調査票を送付し、41 社から、105 の医薬品（回収率 84%）の開発経験に関する情報を回収した。調査対象医薬品

が希少疾病用医薬品の指定を受けた時点での日本における開発状況については、臨床試験開始前であったものが 24.8% (26/105) あった一方で、第Ⅲ相 12.4% (13)、承認申請前 18.1% (19) であった。日本で希少疾病用医薬品の指定を受けた時点では欧米で開発が先行していた医薬品が多くみられる一方で、欧米での開発予定がない医薬品について我が国で希少疾病用医薬品の指定を受け、製造販売承認に至った品目も存在した。また、調査対象医薬品の開発において、希少疾病用医薬品の開発促進策のうちどれに大きなメリットを感じたかという質問に対しては、優先審査及び長期の再審査期間（10 年）を挙げた回答が非常に多かった。

希少疾病用医薬品の開発促進策に関して、2 つの製薬企業の関係者からヒアリングを行ったところ、企業規模の違い等により、開発助成金、治験相談・承認審査手数料の減額などの措置に対する考え方には相違がみられたが、患者登録システムの重要性、市販後安全対策システムの工夫の必要性を指摘する意見は両社から得られた。

以上の研究結果に基づき、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に留意すべき事項等をまとめたガイダンス文書（別添）を作成した。

D. 考察及び F. 結論

本研究では、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の開発に焦点を当て、その臨床データパッケージ等の分析、諸外国における希少疾病用医薬品の開発・承認の動向調査、希少疾病用医薬品の開発促進制度の国際比較等を行った。そして、これらの結果を踏まえて、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に留意すべ

き事項等をまとめたガイダンス文書をとりとめた。

これまでも、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の開発においては、臨床試験のデザインや結果の評価において種々の工夫が施されてきた。今後、本ガイダンス文書も参考にしながら、個々の医薬品の置かれた状況も考慮した柔軟かつ適切な臨床開発が行われていくべきと考えられる。また、希少疾病用医薬品に係る制度的枠組み及びその運用においても、今後その開発をさらに促進するための対応と見直しが適時に行われることが望まれる。

【講演等】

1. Nao Tsuchida. Ethical Issues in Clinical Research Involving Children. 13th Nagasaki International Course on Research Ethics. May 9, 2014. Nagasaki, Japan. (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. 成川衛. 希少疾病用医薬品の開発経験に関するアンケート調査に基づくその開発促進策に関する検討. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015; 46(1): 60-65.

【学会発表】

1. 荒戸照世, 金子真之, 前田浩次郎, 成川衛: 日本で承認された患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床データパッケージについて. 第4回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 平成26年9月5日
2. 前田浩次郎, 金子真之, 成川衛, 荒戸照世: 患者数が特に少ない希少疾病用医薬品の臨床評価のポイントについて. 第35回日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 平成26年12月6日

日米欧における希少疾病用医薬品の開発促進制度の概要

	日本	米国	EU
根拠法令 [施行年]	薬事法第 77 条の 2 施行規則第 250 条、251 条 [1993 年]	Orphan Drug Act 21 CFR Part 316 (Orphan Drugs) [1983 年]	Regulation (EC) No.141/2000 Regulation (EC) No.847/2000 [2000 年]
指定の条件	1. 国内の対象患者数 5 万人未満 かつ 2. その用途に関し特に優れた使用価値を有することとなる医薬品 (行政通達において、医療上の必要性、開発の可能性が要件として示されている)	1-1. 国内の対象患者数 20 万人未満 (ワクチン、診断薬、予防薬の場合は、国内の投与予想者数が 20 万人/年未満) あるいは 1-2. 当該医薬品の開発及び製造に要する費用の十分な回収ができない医薬品	1-1. 生命を脅かす又は慢性衰弱的な疾病の治療、予防又は診断を目的とするものであって、EU 内での対象患者数が 10,000 人当たり 5 人以下 あるいは 1-2. 生命を脅かす、重度に衰弱的又は慢性で重篤な疾病の治療、予防又は診断を目的とするものであり、その開発に必要な費用の十分な回収ができない医薬品であって、当該疾病の治療、予防又は診断のための満足する方法がない、あるいは方法がある場合でも当該医薬品により著しい便益が提供される
市場独占期間	10 年 (通常の新薬は 8 年) [再審査期間として]	7 年 (通常の新薬は 5 年)	10 年 (通常の新薬は 8 年 (データ保護) + 2 年 (市場保護))
経済的措置	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験相談及び審査手数料の減額 ● 試験研究費への助成金交付 ● 試験研究費に対する税制措置 ● 薬価への加算 (市場性加算) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 審査手数料等の減額 ● 試験研究費への助成金交付 ● 試験研究費に対する税制措置 	<ul style="list-style-type: none"> ● 審査手数料等の免除 (中小企業に限る) 又は減額 ● 試験研究費への助成金交付
その他優遇措置	<ul style="list-style-type: none"> ● 優先的な対面助言及び審査 		<ul style="list-style-type: none"> ● プロトコル支援 ● 中央審査

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エ

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。