

## テーマタイトル

Rare Disease を対象とする臨床試験

## テーマ紹介文

潜在的患者数が少ない rare disease では、時間やコストが限られることから、適切な対照群を設定した大規模な臨床試験の実施が困難である場合がある。この場合、より少ない被験者数で臨床試験を実施することになる。rare disease を対象とする臨床試験では、少数例のデータから薬剤の臨床的有用性を評価することが求められるものの、定量的かつ客観的な評価には時に困難が伴う。

平成 26 年の第 1 回のデータサイエンスラウンドテーブル会議にて小規模臨床試験をテーマとした議論がされて以降、海外規制当局からは参考文献に示した FDA ガイダンスが公表されているものの、本邦での議論は未だ十分とはいえない。一方で、厚生労働省通知「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」（令和 3 年 3 月 23 日）など、厚生労働省によるレジストリデータを活用した承認申請に関連するいくつかの通知が公表され、日本製薬工業協会から rare disease に関する成果物の公表やシンポジウムが開催されるなど、本邦でも rare disease を対象とする臨床試験に関連する取組みが強化されつつあり、より一層の議論と考察が求められている。

今回は、rare disease を対象とする臨床試験に関して、開発計画、試験の実施、統計解析においてどのような課題や限界があるのか、どのような対処があるのかを議論する。

## 対象

Rare disease に関する臨床試験の経験は問わない。当日の議論を円滑に進めるため、以下の参考文献を事前に読んでいただき、rare disease に関わる現状とガイダンス、各事例の背景や関連する統計的方法の理解を深めておくことを推奨する。

日本製薬工業協会（2023）。「Rare disease の臨床開発における治療効果推測の現状と課題」シンポジウム。

[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/2023\\_02\\_20.html](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/2023_02_20.html)

- Rare disease 開発にまつわる現状やガイダンス

[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/jtrngf0000001cap-att/DS\\_202302\\_guidance.pdf](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/jtrngf0000001cap-att/DS_202302_guidance.pdf)

- 事例（セルリポナーゼ アルファ, eteplirsen, ビルトラルセン）

[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/jtrngf0000001cap-att/DS\\_202302\\_historical.pdf](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/symposium/jtrngf0000001cap-att/DS_202302_historical.pdf)

上記の事例については、日本製薬工業協会による下記の文献の該当部分も合わせて事前に

お読み頂きたい。

日本製薬工業協会 (2022). Rare disease の治療効果の推測法.

[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/jtrngf000000085m-att/ds\\_202212\\_rare.pdf](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/jtrngf000000085m-att/ds_202212_rare.pdf)

## 内容

Rare disease を対象とする臨床試験の一般的な課題と方法を事例に基づいて学んだ後、テーブルに分かれて、試験デザインや統計手法にどのような課題があるのか、rare disease 特有に発生する限界は何か、異なる試験デザインを適用した場合にどのような期待や限界が生じるのか、事例に沿ってグループディスカッションを行う。午後からは、各テーブルにて議論した内容を発表し、テーブル間で議論する。

## 参考文献

- 日本製薬工業協会 (2013). Small Clinical Trials による薬効評価の考え方.  
<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/trials.html>
- 第1回データサイエンスラウンドテーブル会議 (2014).  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0027.html>
- 厚生労働省. 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題. 医薬審発第136号. 平成13年2月27日.  
<https://www.pmda.go.jp/files/000156634.pdf>
- 厚生労働省 (2021) 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」  
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0010.pdf>
- FDA (2019). “Rare Diseases: Common Issues in Drug Development”.  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-common-issues-drug-development-guidance-industry-0>
- FDA (2019). “Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development”.  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>

事前に予習は必須でないが、本テーマを議論する上で役に立つと考えられた文献を以下に示す。

- PMDA 科学委員会希少がん対策専門部会：希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言 2017 —アカデミア及びレギュラトリーサイエンスの視点から—。  
<https://www.pmda.go.jp/files/000223815.pdf>
- 厚生労働省. レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点. 薬生薬審発 0323 第 2 号. 薬生機審発 0323 第 2 号. 令和 3 年 3 月 23 日.

<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0020.pdf>

- FDA (2016) “Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices”  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>
- FDA (2019) “Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics”  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics>
- FDA (2020) “Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products”  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/interacting-fda-complex-innovative-trial-designs-drugs-and-biological-products>
- FDA (2022) “Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics”  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and>
- FDA (2022) “Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products”  
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trials-drug-and-biological-products>
- EMA (2006) “Guideline on clinical trials in small populations”  
<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-trials-small-populations>

以上