

事務連絡
令和7年3月24日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

「外部対照試験に関する留意事項」について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

医薬品等の開発においてランダム化比較試験が実施できない場合等の、外部対照との比較による評価については、「『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』について」(令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第1号・薬生機審発0323第1号)でレジストリ等を外部対照として活用することが示される等、これまでも議論されてきました。

今般、外部対照として様々なデータソースを用いた外部対照試験に関する留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

本文書は審査センター生物統計領域により作成されました。

なお、**Early consideration**とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

外部対照試験に関する留意事項

令和7年3月24日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

1. はじめに

医薬品等の有効性及び安全性に関する証拠を得るための基本的な手段は、同一試験内で被験治療を対照治療と比較するランダム化比較臨床試験の実施である。しかしながら、例えば希少疾病用医薬品の開発等、患者数の観点からランダム化比較臨床試験の実施が困難な場合等に、被験治療に関する非盲検単群臨床試験等を実施し、その結果を、当該治療を受けていないその試験の外部の集団の結果と比較することにより評価する、外部対照との比較が行われることがある。本留意事項では、そのような外部対照との比較を意図して実施された臨床試験を外部対照試験と呼ぶこととし、外部対照試験を用いて医薬品等の有効性及び安全性を評価し、製造販売承認申請等の資料として用いることを想定している。

外部対照試験の外部対照群としては、当該外部対照試験の実施前に治療された患者（ヒストリカル対照）や、外部対照試験と同時期に他の条件で治療される患者から選択／抽出されることが考えられるが、いずれも同時にランダム化された集団ではないため、被験治療を受ける集団と同じ集団から構成された集団とはならない。比較する集団がランダム化された集団ではないことや、外部対照試験として実施される臨床試験が一般的には非盲検試験であることによるバイアス（偏り）を制御できないことが、外部対照試験の主な限界である。本留意事項では、このような限界を踏まえて外部対照試験を実施する際に留意すべき点について述べる。なお、外部対照群の対照としての特徴については、『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』について（平成13年2月27日付け医薬審発第136号）¹⁾も参考になる。

外部対照群については、同一疾患に関する他の臨床試験のプラセボ群や実薬群、レジストリデータ等の実際の医療環境下で取得されたデータ（Real World Data、以下「RWD」）といった様々なデータソースが考えられ、本留意事項ではいずれも対象とする。レジストリ等から得られるRWDを外部対照として使用する場合には、『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』について（令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第1号・薬生機審発0323第1号）²⁾でも言及されており、本留意事項は当該ガイドラインに示された内容の補足を含む。外部対照として利用するRWD等の信頼性担保の考え方については本留意事項では扱わないため、適宜、『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』について（令和3年3月23日付け薬生機審発0323第2号）³⁾等の対応する通知等を参照していただきたい。また、本留意事項はデータソースによらず、外部対照として個別の参加者／患者レベルのデータが使用可能な場合を想定しており、非

盲検単群臨床試験の結果を特定の閾値と比較する場合は対象としていない。

本留意事項では、ランダム化比較臨床試験の対照群のデータに外部対照のデータを加え、併せて対照群として被験治療群との比較に用いる、いわゆるハイブリッド対照の利用について特に取り上げてはいない。ただしこの場合でも、ランダム化された同時対照のみではなく外部対照を用いることにより生じる論点、つまり、外部対照とランダム化比較臨床試験の対照群の類似性や併合可能性、被験治療群と併合対照群との比較可能性に関して考慮すべき点については、本留意事項を参考とすることができる。

なお、ランダム化比較臨床試験ではなく外部対照試験の結果を製造販売承認申請において医薬品等の有効性及び安全性の根拠とすることができるかどうかは、対象疾患や治療の特徴、外部対照として用いるデータの信頼性、当該外部対照試験を含めて開発プログラム全体で得られる情報等、様々な要素に依存するため、事前に医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用して相談することを強く推奨する。また、本留意事項に記載された一部の原則への対応が困難と考えられるような場合も、事前に対面助言を利用して相談すべきである。

2. 基本的な考え方

ランダム化比較臨床試験では、ランダム化により群間の比較可能性を担保し、盲検化と組み合わせることにより、バイアスが生じる可能性を最小限に抑えた比較を実施することができる。承認申請のための有効性及び安全性の主要な根拠となる臨床試験としては、実施可能な場合にはランダム化比較臨床試験を実施すべきである。外部対照試験の実施は、ランダム化比較臨床試験の実施が困難であり、疾患や症状に関する情報に基づきその経過が予測可能であり、また、経過に影響を与える要因やその特徴についても十分な情報がある場合等に検討される。

外部対照試験では、被験治療による治療の有無以外に、人口統計学的特性や合併症といったベースライン特性、診断基準、罹病期間や重症度といった疾患の特性、併用治療、及び評価方法や関係者の期待といった観察状況等、試験結果に影響する可能性のある様々な要因が被験治療群と外部対照群の間で異なることから、群間の比較可能性の担保が困難であり、既知又は未知の交絡因子の不均衡により評価にバイアスが生じる。また、一般的には外部対照試験は非盲検単群臨床試験として実施されることから、盲検性の欠如により、関係者の被験治療への期待による参加者の選択や評価のバイアスも考えられる。外部対照群の選択に際しても、例えば事後的なデータを選択等によるバイアスが生じる可能性がある。外部対照試験では、群間の比較可能性を高める考慮をした場合でもこれらのバイアスを厳密に制御することが困難であるため、結果として群間の差が小さい場合には、その差が潜在的なバイアスに起因する可能性を払拭できず、治療効果が示されたと判断することが困難となる。よって、バイアスの存在を考慮しても得られた試験結果から治療効果に関する一定の判断が可能となるよう、基本的には被験治療について既に得られている情報等から、治療効果がある程度明確と想定される場合に外部対照の利用を検討すべきである。

以上の検討を踏まえて外部対照試験の実施が適切と考えられる場合、試験計画にあたっては、可能な限り様々なバイアスを低減するための方策を講じるべきである。これには、外部対照試験の開始前に外部対照群の選択や適切な統計解析方法等の詳細を計画し規定すること、外部対照群の集団を、患者ごとの詳細なデータが得られ、把握できる各種要因、特に交絡因子について被験治療群の集団と類似した集団とすること、比較群間で同様の観察期間や評価方法を採用すること等が含まれ、詳細については以下の章で述べる。

なお、試験の計画段階でのこれらの検討を踏まえ、評価へのバイアスを十分に低減できないと考えられる場合には、他の試験デザインの選択を考慮するべきである。

3. 外部対照として利用するデータソース

外部対照として使用するデータについては、他の臨床試験や RWD 等の様々なデータソースが考えられる。データソースにより留意すべき点が異なることには注意が必要である。

外部対照として他の臨床試験で得られたデータ（例えば、過去に実施した臨床試験のプラセボ群のデータ）を用いる場合、臨床試験は一般的に試験実施計画書等に基づき厳密に実施されていることから、選択・除外基準や治療内容、評価項目の定義等を含め、試験実施計画書等に基づきデータ収集時の規定を把握することができる。他の臨床試験は、これから実施する外部対照試験とは目的や評価、解釈等が異なるため、試験実施計画書等から得られた情報も踏まえて、実施する外部対照試験の被験治療群との比較可能性について検討することが重要である。過去に実施された臨床試験を外部対照として用いる場合には、試験の実施時期がこれから実施する外部対照試験と異なること、それにより例えば、外部対照試験との間に疾患の評価、管理等に関する差異が生じている可能性には注意するべきである。また、既に結果が得られ、さらには公表されている臨床試験を利用することによるバイアスが生じる可能性がある。外部対照として臨床試験のデータを用いる場合には、以上を踏まえ、外部対照として適切な臨床試験が、恣意的でなく選択されていることを説明する必要がある。

外部対照としてレジストリ等の RWD を用いる場合、個人情報保護に関する配慮、RWD の信頼性、目的に応じた適切性、例えばレジストリを用いる場合のレジストリ保有者等との早期からの協議といった一般的な留意事項については、既存のガイドラインを参照する必要がある^{2), 3)}。また、承認申請等を目的とした RWD の利用自体について、PMDA が実施する対面助言を活用して事前に相談することが強く推奨される。RWD の多くは必ずしも、医薬品等の有効性及び安全性を評価し、製造販売承認申請等の資料として用いることを目的として収集されていない。また、例えば日常診療で得られるデータが中心となるといった特徴から、データの収集時期や頻度、収集されているデータ項目や実際のデータの収集状況は、臨床試験で期待されるものと異なる可能性があることに注意するべきである。特に、重要な交絡因子の情報が収集されていない又は多くの欠測が生じているといった状況は、外部対照試験の群間比較におけるバイアスの低減が困難となる重大な問題となり得る。データソースが RWD であることによるその他の留意点については、以下の各項で触れる。

4. 試験計画に関する留意点

一般的な臨床試験と同様、外部対照試験についても、生じ得るバイアスの可能性を低減するためには試験の計画段階での考慮が重要である。外部対照試験の計画は、外部対照群となる集団の選択又は外部対照群を RWD から構成する場合等の集団の選択方法、交絡因子の調整方法を含む統計解析計画、統計解析に基づく試験の成功基準も含めて、外部対照試験の開始前（被験治療群に最初の参加者が登録される前）に規定し、試験実施計画書等に明記する必要がある。外部対照試験では盲検性が欠如していることを踏まえ、試験途中で試験計画の変更は避けるべきである。やむを得ない理由により試験実施中に計画を変更する必要がある場合には、変更の時点、理由及び変更内容を明確に記録した上で正当化する必要がある。

外部対照試験では前述のとおり、被験治療群と外部対照群との間の比較可能性が大きな論点となるため、計画にあたっては、使用するデータソースの特徴の把握、考えられる交絡因子やバイアスの発生源等、被験治療群と外部対照群との差異や類似した外部対照群を構成するための情報を精査することが重要となる。

試験計画の際には、試験の目的により提起される臨床的疑問を反映する治療効果の詳細な説明である **estimand** を明確にするべきである⁴⁾。Estimand のフレームワークに従って外部対照試験の計画を行うことにより、estimand の要素に関連する被験治療群と外部対照群との間の差異の可能性について精査するとともに、試験で推定すべき治療効果を明確にすることが可能となる。

試験計画時に特に留意すべき試験の要素は以下のとおりであり、これらは主に被験治療群と外部対照群との間の比較可能性に関連する。

- 対象集団

ランダム化を実施しない外部対照試験では、被験治療群及び外部対照群の参加者／患者のベースライン特性や疾患特性に関して、可能な限り比較可能な集団とするよう配慮する必要がある。このためには、治療効果の推定に影響を与える交絡因子を精査し、外部対照のデータソースにおけるその交絡因子の情報の有無と、測定方法や評価方法について確認しておく必要がある。その上で、外部対照群の構成の際には、外部対照の集団に外部対照試験の選択・除外基準を適用する等、被験治療群と可能な限り同様の集団とすることが重要となる。外部対照試験の試験実施計画書等には、マッチング手法を用いた場合にはその詳細等も含め外部対照群の選択方法の詳細を明記し、被験治療群と可能な限り類似した適切な集団が選択されるとともに、恣意的な集団の選択となっていないこと等を説明する必要がある。

なお、ベースライン特性のうち地域に関連して、外部対照試験が国際共同試験として実施される場合、すなわち、外部対照試験の被験治療群及び／又は外部対照群に外国人が含まれる場合には、被験治療群及び外部対照群の比較可能性の検討に際して、「外国

で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」(平成10年8月11日付け医薬発第739号)⁵⁾及び「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)⁶⁾を参考とすべきである。

- 治療

外部対照試験において、被験治療と比較する外部対照群の具体的な治療の内容は、被験治療の治療効果の解釈に際して重要である。外部対照試験の検討対象となる治療自体に加え、その用法・用量、治療期間、治療の遵守状況や、併用治療の使用等についても確認し、群間の潜在的な不均衡が結果の解釈に影響する可能性について検討すべきである。外部対照のデータソースが臨床試験である場合には、試験実施計画書等からこれらの規定に関する情報を得ることができる。一方で、データソースがRWDである場合には、これらの情報が記録されていない又は十分ではない可能性がある。また、臨床試験と日常診療という環境の違いによる、参加者／患者が受ける医療ケア等の違いが治療に影響することも考えられる。外部対照試験を計画する際には、外部対照群のデータソースによる限界を考慮し、群間比較に基づく結果の解釈のために治療に関して十分な情報が得られるかを確認しておくべきである。

- データの収集時期

外部対照試験の検討対象である疾患の定義や診断基準、標準治療や併用治療、疾患の評価方法等は、時間経過とともに変化することがあり、被験治療群と外部対照群のデータの収集時期に違いがある場合には、群間の比較可能性はこれらの変化の影響を受ける可能性がある。外部対照試験を計画する際には、データの収集時期の違いとそれによる試験の様々な要素や試験結果の解釈への影響についてあらかじめ検討しておくべきである。外部対照群として前向きにRWD等のデータ収集を行うことが可能な場合には、被験治療群と同時期のデータを利用することを検討すべきである。ただしこの場合、外部対照群は、実施する外部対照試験に参加しなかったという観点で被験治療群と患者背景等が異なる可能性があるため、比較可能性の検討の際に留意すべきである。

- Index date と観察期間

外部対照試験はランダム化がなされていないため、被験治療群と外部対照群で観察期間の開始日であるindex dateの設定が異なることにより、結果にバイアスが生じる可能性がある。臨床試験では通常、index dateは登録日、治療開始日、あるいは無作為化時点と設定されるため、外部対照群のデータソースが臨床試験である場合には大きな問題とはならないであろう。一方で、外部対照群のデータソースがRWDである場合には、index dateは様々な方法で設定される可能性があり、被験治療群と外部対照群とで同一のindex dateの設定が困難な場合もある。特に、イベントまでの時間をエンドポイントとする外部対照試験では注意が必要である。よく知られている問題としてimmortal time(不死時間)バイアスがある。例えば、被験治療群を無治療の外部対照群と比較す

るために RWD を利用し、死亡をイベントとする場合、イベントまでの時間の index date を前治療が失敗した時点と設定した場合には、被験治療群に前治療の失敗から被験治療実施までの時間が immortal time として計上されることになる。一方で、外部対照群は無治療であるためこのような時間は計上されず、前治療の失敗から死亡までの時間が観測される。Index date の設定では、この例のように、いずれかの群で immortal time を含めた評価となることを避けるよう留意するべきである。

観察期間の長さについても、比較群間で同様とすることが重要である。このために、外部対照試験で必要とする観察期間のデータが、外部対照群のデータソースから収集可能であることを確認する必要がある。

- 評価項目

外部対照試験は一般的には非盲検単群臨床試験として実施されることから、関係者が治療内容を知ることによる評価へのバイアスが想定される。また、異なる臨床試験、又は臨床試験と日常診療という環境の違いから生じる評価への影響が、比較結果に影響を与える可能性もある。よって、外部対照試験では、試験の目的と臨床的疑問に対応できる評価項目であり、かつ客観的で、明確に定義された評価項目を用いるべきである。治療状況を盲検化した状況での評価や、独立した中央評価機関での評価が有用である場合もある。

評価項目及びその評価については、被験治療群と外部対照群で一貫したものとする必要がある。また特に、外部対照群のデータソースが RWD である場合には、収集されている評価項目が明確に定義されていない、又は評価方法が統一されていない可能性があり、被験治療群との比較が困難となる場合がある。外部対照群のデータソースでの評価項目、評価時期、評価間隔や、具体的な評価基準・評価方法を精査した上で、群間の比較が可能な評価項目であることを確認し、計画段階及び結果の評価に際してその妥当性を十分に説明するべきである。

- 中間事象

評価項目の測定値の解釈や有無に影響を及ぼす中間事象（治療の中止や他の治療の使用等）⁴⁾への対応は、推定すべき治療効果の定義のために重要であり、試験の計画段階で想定し、取扱いを検討することが必要である。外部対照試験では、ランダム化されていないことにより、ランダム化比較臨床試験と比較して、発現する中間事象の種類及び頻度が比較群間でより異なる可能性がある。また、被験治療群と外部対照群の間で中間事象の発現が同様の厳密さで観測されることが望ましいが、特にデータソースが RWD である場合には、例えば併用治療の追加や変更等が必ずしも正確に記録されているとは限らない。よって、外部対照群のデータソースの特徴に基づき、中間事象の発現に関して把握できる情報の程度、被験治療群との差異による評価への影響、評価の限界について、事前に検討しておくべきである。

- 参加者数／患者数（サンプルサイズ）

外部対照試験を実施する際のサンプルサイズは、被験治療群及び外部対照群のいずれについても、試験の主要な目的を達成するために十分なものとする必要がある。外部対照試験では、被験治療群と共通した選択・除外基準や、マッチングの手法等により、外部対照のデータソースから被験治療群と類似した集団を選択して外部対照群を構成することにより、結果として外部対照群について十分な参加者数／患者数を確保することが困難になることがある。このため、外部対照試験の計画にあたっては、外部対照のデータソースについてフィージビリティ調査を行い、患者数やデータの収集状況を踏まえてどの程度の規模の外部対照群を構成することができるかを事前に検討するべきである。なお、フィージビリティ調査は外部対照のデータソースの特徴を確認するために有用であるが、事前に外部対照群の結果に関連する情報を得ることによるバイアスの影響を避けるため、評価項目の結果自体やそれに関連する項目の詳細な調査は避けるべきである。また、フィージビリティ調査を実施した場合には、実施時期及び内容を記録し、製造販売承認申請等において説明できるようにしておくべきである。

5. 統計解析に関する留意点

外部対照試験の統計解析について、本留意事項は特定の方法を推奨するものではなく、個々の試験の統計解析方法としては、試験デザイン、外部対照群のデータソース、データの特徴等を踏まえて適切な方法を選択し、その選択の妥当性を説明するべきである。外部対照試験の統計解析方法及び解析の実施に関して重要な点は、統計解析計画の事前明記、使用する統計解析手法、及びデータや比較の限界への対応である。

● 統計解析計画の事前明記

外部対照試験の統計解析計画については外部対照試験の開始前に規定し、内容に応じて試験実施計画書及び／又は統計解析計画書に明記する必要がある。外部対照群として過去のデータを用いる場合には、統計解析方法の恣意的な選択を避けるため、計画の担当者が外部対照群の結果を知ることのない状況で統計解析計画を規定する等の対策を講じるべきである。試験途中での統計解析計画の変更は避けるべきであり、基本的には、試験開始前に規定した統計解析手法により解析された結果が、解釈にあたり科学的に最も信頼性が高いと考えられる。やむを得ない理由により解析計画を変更した場合には、変更の時点、理由及び変更内容を明確に記録した上で正当化する必要がある。

● 外部対照試験で使用する統計解析手法

外部対照試験で実施する統計解析としては、比較群間の類似性のための外部対照のデータソースからの被験治療群と類似した集団の選択、被験治療群と構成された外部対照群の類似性の評価、交絡因子の影響を低減するための交絡因子を調整した群間比較等がある。それぞれの解析について、必要な仮定や解析方法の詳細を統計解析計画書等に明記するべきである。また、解析により調整することが困難なバイアスについても事前に検討し、必要に応じて感度分析、補足的解析を計画し実施することによりその影

響を検討すべきである。

交絡因子を調整した群間比較の方法として、傾向スコアが利用される場合がある。この場合、傾向スコアの値が群間比較の結果に影響を及ぼすため、解析担当者が外部対照試験の評価項目の結果を知り得る状況で傾向スコアを算出すると、解析担当者にとって好ましい結果が得られるよう事後的に傾向スコアが算出されたのではないかという疑義が生じ得る。よって、傾向スコアの推定に用いる共変量及び推定方法の詳細、また、事前に規定した方法で算出した傾向スコアでは比較群間の患者背景の不均衡が十分に調整できない場合に傾向スコアを再算出することを計画しているのであれば、不均衡と判断する基準や再算出方法の詳細についても、事前に規定すべきである。

- データや比較の限界への対応

外部対照試験では、一般的な臨床試験で考えられる参加者の観察終了等の理由によるものに加え、特に外部対照群のデータが過去に得られたものである場合や、データソースが RWD である場合等に、解析に必要なが収集されておらず利用できないデータが多く生じる可能性がある。試験の **estimand** を踏まえてこのような欠測データを特定し、適切に取り扱う統計解析方法についても予め計画した上で、欠測データの影響を評価する必要がある。この際、特にデータソースが RWD である場合に、欠測データの生じる原因となった事象（例えば、中間事象）の情報が得られていないことで取扱いが困難となる可能性があること、外部対照試験であることによる比較可能性の懸念に加えて、欠測データの割合によっては結果の安定性に問題が生じ、結果の解釈が困難となる可能性があることには注意すべきである。

欠測データを扱う際の欠測メカニズムの仮定等を含め、使用する統計解析手法に必要な統計的な仮定からのずれの影響を検討する感度分析や、異なる条件下での検討等を行う補足的解析による、結果の安定性の確認は、バイアスを考慮した解析を行う際に様々な仮定を必要とする外部対照試験において重要な役割を持つ。これらの解析を事前に計画し実施することは、試験結果の解釈に有用である。

【参考文献】

- 1) 『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』について」（平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号）<https://www.pmda.go.jp/files/000156634.pdf>
- 2) 『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』について」（令和 3 年 3 月 23 日付け薬生薬審発 0323 第 1 号・薬生機審発 0323 第 1 号）<https://www.pmda.go.jp/files/000266770.pdf>
- 3) 『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』について」（令和 3 年 3 月 23 日付け薬生機審発 0323 第 2 号）

<https://www.pmda.go.jp/files/000239820.pdf>

- 4) 『臨床試験のための統計的原則』の補遺について」（令和 6 年 6 月 20 日付け医薬薬審
発 0620 第 1 号）<https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>
- 5) 「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成 10 年 8 月 11 日
付け医薬発第 739 号）<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>
- 6) 「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」
（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf>