

Early Consideration「外部対照試験に関する留意事項」説明会
2025年9月24日（水）



Early Considerationの概要

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター 生物統計領域
田中 清士朗・安藤 友紀

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
- 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

[ホーム](#) > [レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方](#) > [基準作成調査業務](#) > [ガイダンス・ガイドライン・Early Consideration](#) > Early Consideration

レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方

Early Consideration

★ よく見るページに追加

🖨 本文のみ印刷する

[Click here for English Pages](#) →

PMDAの第5期中期計画（2024年度から2028年度）においては、Early considerationの発信や最新の科学的知見に基づく臨床評価ガイドラインの策定などイノベーションに的確に対応した相談及び審査を実施することとしており、革新的技術の実用化や医薬品の開発・評価に当たっての論点等について本サイトにおいてEarly considerationその他の文書としてとりまとめて公表していきます。

レギュラトリーサイエンス・基準
作成調査・日本薬局方

レギュラトリーサイエンスセンタ
ー

<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0003.html>

「外部対照試験に関する留意事項」作成の背景

- RWD、特にレジストリの利用推進のための「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）発出
 - レジストリの外部対照としての利用が期待されていた

4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

(2) 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

- (1) レジストリの患者集団
- (2) 評価項目
- (3) 評価期間
- (4) 統計手法
- (5) 自然歴の観察研究のタイプ（前向き、後向き）

外部対照としての他の臨床試験データの利用

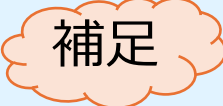
- 一方で、他の臨床試験のデータを実施する臨床試験の外部対照として用いた承認事例も複数見られている
 - 例：単群の臨床試験や対照薬を参照群とする臨床試験を実施し、主要な比較は過去に実施された類薬の臨床試験のプラセボ群との比較とする
- 臨床試験データを蓄積し、医薬品開発に活用しようという動きも見られている
 - ARCADアジア：アジアを中心として行われた過去の治験・臨床試験データを収集・統合し、医薬品の研究開発等への利活用を行うこと目的としたデータシェアリング事業
 - No Placebo Initiative：過去の臨床試験データをプラセボ投与の代替とする新たな新薬開発の仕組み

<https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/division/arcadasia/index.html>

<https://www.ncc.go.jp/jp/information/researchtopics/2023/1005/index.html>

「外部対照試験に関する留意事項」

- 2025年3月に公開
- レジストリの「基本的考え方」の補足を含め、外部対照を利用する際の考え方を整理
 - RWD利用の促進にもつながると期待
- データソースによらない外部対照利用時の留意事項とする

以降、留意事項の解説に事前質問等を踏まえた補足も加えています。
補足内容については  補足 を付けています。

「外部対照試験に関する留意事項」 目次

- 1. はじめに
- 2. 基本的な考え方
- 3. 外部対照として利用するデータソース
- 4. 試験計画に関する留意点
 - 対象集団
 - 治療
 - データの収集時期
 - Index dateと観察期間
 - 評価項目
- 中間事象
- 参加者数／患者数（サンプルサイズ）
- 5. 統計解析に関する留意点
 - 統計解析計画の事前明記
 - 外部対照試験で使用する統計解析手法
 - データや比較の限界への対応

背景と適用範囲

- 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
- 希少疾病用医薬品の開発等、ランダム化比較臨床試験の実施が困難な場合等に、外部対照との比較が行われることがある
 - 外部対照試験：外部対照との比較を意図して実施された臨床試験
- 群間の比較可能性の担保とバイアス（偏り）の制御が困難なことが、外部対照試験の主な限界
 - 外部対照の対照としての特徴はICH-E10も参照（次頁参照）

ICH-E10

- 一般的な外部対照の特徴は、ICH-E10「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）に解説されている。

- 1.3 対照の種類
 - 1.3.5 外部対照（既存対照を含む）
- 2.5 外部対照（既存対照を含む）
 - 2.5.1 特徴
 - 2.5.2 バイアスを最小にする力
 - 2.5.3 倫理上の問題
 - 2.5.4 特定の条件での外部対照試験の有用性及び推測の妥当性
 - 2.5.5 倫理上、実施上又は推測上の問題を解決しうるデザイン上の修正及び他の対照との組み合わせ
 - 2.5.6 外部対照試験の長所
 - 2.5.7 外部対照試験の短所

「バイアスを制御できない結果、外部対照試験の知見に説得力を持たせるためには、同時対照試験で必要とされるよりもはるかに厳しい統計学的有意性のレベル、そして非常に大きな治療間の差の推定値が求められることとなる。」

背景と適用範囲（続き）

- データソースとして、臨床試験データ（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RWDのいずれも対象とする
 - レジストリ等のRWDを使用する場合には、関連する通知も参照
- 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
- 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が、外部対照を用いることについて考慮すべき点は、本留意事項を参考にできる
- 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かどうかは様々な要素に依存するため、PMDAの対面助言を利用して相談することを強く推奨

基本的な考え方

- 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の十分な情報がある場合等に検討される
- 外部対照試験の様々な課題
 - 群間の既知／未知の交絡因子の不均衡によるバイアス
 - 外部対照試験が非盲検単群臨床試験であることによるバイアス
 - 外部対照群の選択によるバイアス
- バイアスの厳密な制御は困難であるため、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、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るべき

基本的な考え方（続き）

- 以降の章で述べる留意事項に沿った検討を行っても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べき

外部対照のデータソース －臨床試験の場合

- 臨床試験データについては、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可能
 - 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、実施する外部対照試験の被験治療群との比較可能性に関する検討が重要
 - 特に、試験の実施時期の違いには注意が必要
 - 既に結果が得られ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の可能性がある
- 補足 結果に応じて外部対照試験を計画する可能性や、外部対照として成績の悪かった試験を選択する可能性を懸念
- 試験が恣意的でなく選択されていることの説明が必要

外部対照のデータソース －RWDの場合

- RWD特有の問題については、他の通知を参照
- 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を強く推奨
- RWDのデータの収集時期や頻度、収集されているデータ項目、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べき
 - 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る

試験計画に関する留意点

- 生じ得るバイアスの可能性を低減するには、試験の計画段階での考慮が重要
- 試験計画は試験の開始前（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
 - 多くは単群とな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、試験途中での試験計画の変更は避けるべき
- 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。

試験計画に関する留意点

- 主に群間の比較可能性に関連する、試験計画時に特に留意すべき試験の要素
 - 対象集団
 - 治療
 - データの収集時期
 - Index dateと観察期間
 - 評価項目
 - 中間事象
 - 参加者数／患者数（サンプルサイズ）

対象集団

- 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
 - 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でのその交絡因子の情報の有無、測定・評価方法を確認する
 - 外部対照群の構成の際には、実施する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

補足

対面助言での議論にあたっては、自然歴を含む疾患に関する既存の情報、関連する既存の臨床試験や調査の情報から、治療効果に影響を与えると考えられる様々な要因について検討した内容について、説明いただきたい

対象集団

- 外部対照試験の試験実施計画書等には、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、かつ、恣意的な集団の選択となっていないことを説明する

補足

選択方法の設定理由を含めた計画の事前明記自体が、恣意的な選択となっていないことを示すのに役立つ

- 外部対照試験が国際共同試験として実施される場合、比較可能性の検討に関して、ICH E5やE17を参考に民族的要因とその影響を考慮する

治療

- 被験治療と比較する外部対照群の具体的な治療の内容が、被験治療の治療効果の解釈に際して重要
 - 検討対象である治療自体に加え、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る
- 外部対照のデータソースがRWDである場合には以下の限界があることを考慮し、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
 - 治療情報が記録されていない又は十分ではない可能性
 - 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可能性

データの収集時期

- 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、時間経過とともに変化する疾患の定義や診断基準、標準治療や併用治療、疾患の評価方法等が、比較可能性に影響する可能性がある
 - 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事前に検討しておくべき
- 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、被験治療群と同時期のデータを利用することを検討するべきだが、実施する外部対照試験に参加しなかったという観点で、外部対照群の患者背景等が被験治療群と異なる可能性には留意するべき

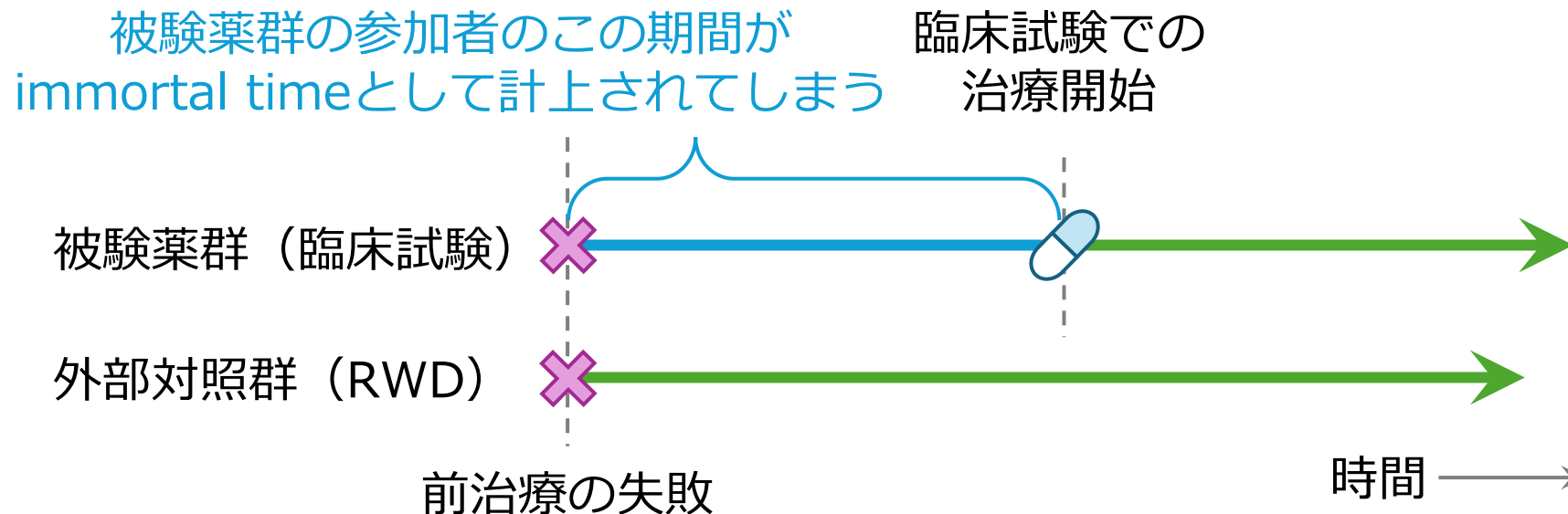
Index dateと観察期間

- 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り、特に、外部対照群のデータソースがRWDである場合に注意が必要
 - 臨床試験：index dateは通常、登録日、治療開始日、あるいは無作為化時点
 - RWD：index dateが様々な方法で設定される可能性がある
- 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

Index dateと観察期間（続き）

- 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 immortal time（不死時間）バイアスに注意し、index dateの設定では、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

死亡をイベントととして、index dateを前治療の失敗と設定して、イベントまでの時間を被験治療群を無治療の外部対照群（RWD）と比較する場合



Index dateと観察期間（続き）

- 観察期間の長さも比較群間で同様とすることが重要
 - 外部対照群のデータソースから必要とする観察期間のデータが収集可能であることを確認する必要がある

評価項目

- 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
 - 実施する試験が単群試験であることによるバイアス、試験や環境の違いによる比較結果への影響を避ける
- 評価項目及びその評価は、被験治療群と外部対照群で一貫したものとする
- 外部対照群のデータソースがRWDである場合には、評価項目、評価時期、評価間隔、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、その妥当性を十分に説明するべき

中間事象

- 中間事象：治療開始後に発現し、関心のある臨床的疑問に関連する測定値の解釈や測定値の有無に影響を及ぼす事象（治療の中止や他の治療の使用等）
- 中間事象に対応することが、推定する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
- 外部対照試験では以下の点に注意が必要であり、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
 - 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
 - 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ない可能性

中間事象

補足

特に外部対照群のデータソースがRWDで、中間事象の情報が不完全と考えられる場合には、対面助言での議論にあたっては、データ収集状況、疾患や薬剤の特徴を踏まえて当該情報の不完全さが問題となる程度の詳細、考えられる対応案や評価の限界を考察の上、相談資料として提示していただきたい

参加者数／患者数（サンプルサイズ）

- 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
- 外部対照群と被験治療群の比較可能性を高めるために、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。
- 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
 - ただし、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、実施した場合には実施時期及び内容を記録し、説明できるようにしておく

統計解析に関する留意点

- 本留意事項は、特定の方法を推奨するものではない
- 個々の試験の統計解析方法は、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
- 外部対照試験の統計解析方法及び解析で重要な点
 - 統計解析計画の事前明記
 - 使用する統計解析手法
 - データや比較の限界への対応

統計解析計画の事前明記

- 統計解析計画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
- 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
- 試験途中での統計解析計画の変更は避けるべき
 - 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
 - やむを得ない理由により解析計画を変更した場合は、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

- 主に実施される以下の解析それぞれについて、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
 - 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
- 解析により調整することが困難なバイアスについては事前に検討し、必要に応じて感度分析、補足的解析を計画、実施してその影響を検討する
- 交絡因子を調整した群間比較の方法として傾向スコアを利用する場合、傾向スコアの推定に用いる共変量及び推定方法の詳細は事前に規定する
 - 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計画の場合、不均衡の判断基準や再算出方法の詳細も同様に事前に規定する

データや比較の限界への対応

- 特に外部対照群のデータが過去に得られたデータやRWDである場合等に、解析に必要である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
- 特にデータソースがRWDである場合には、以下の2点に注意
 - 欠測の原因に関する情報が得られておらず取扱いが困難となる可能性
 - 欠測データの割合により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
- 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が重要であり、事前に計画し実施することが試験の解釈に有用

事前質問に関連した追加の補足

外部対照試験の利用可能性

- 留意事項は理解できるが、全てを満たすのは難しいのではないか？
 - 実際にどの程度対応できていれば、外部対照試験が利用できるということになるか？
-
- 状況により、エビデンスとしての／審査での位置づけが変わり得る
 - 実際には以下の内容を踏まえて、事例ごとに判断される
 - 疾患の状況や薬剤の特徴
 - 各留意事項をどの程度満たせているか／乖離の程度
 - 実際に得られた結果
 - 計画段階での対面助言での議論が非常に重要
 - 利用事例や審査の際の考え方については、今後も共有していきたい

外部対照試験の利用可能性

- 「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るべき」とあるが、記載の意図を教えてほしい
- 前に述べたE10の記載に関連し、実際の事例でも比較可能性等の観点では限界があるとの判断が多かったことから記載したもの
- 疾患の特徴（自然歴やプラセボ効果の情報等）に対し、薬剤の特徴（作用機序、臨床薬理試験を含む既存の臨床試験で得られた効果、類薬の特徴等）の情報を踏まえて検討していただきたい

対面助言での相談

- 留意事項が多いが、通常の対面助言の枠組みで外部対照試験について議論しきれるのか？
- 外部対照試験に限らず、複雑な臨床試験デザインの議論に時間を要する例は出てきている
 - 照会事項への対応にシミュレーションが必要な場合等
- デザインの検討状況に合わせて、対面助言の本相談に加えて、事前面談や事後相談を活用して対応しているので、まずは事前面談で相談していただきたい
- 対面助言資料作成時には、本留意事項を参考にしていただきたい
 - 各項目に関する検討内容の説明等

デザインの選択

- 非盲検単群試験しか実施できない状況で、参加者／患者レベルのデータを用いた外部対照試験と、特定の閾値との比較を、どう選択すればいいか？
-
- 以下のような点を踏まえて、事例ごとに判断するべきと考えている
 - 外部対照データが利用可能であり、各留意事項にどの程度対応できるか
 - 疾患の特徴や自然歴等を踏まえて、合意できる客観的な評価項目とその閾値が設定できるか
 - 事前に対面助言でご相談いただきたい

サンプルサイズ

- 外部対照との比較は希少疾病等について行われることが想定されており、さらに比較可能性の観点からのマッチング等を経て、外部対照のサンプルサイズは少なくなることが考えられるが、評価との関係についてはどのように考えたらよいか？
- 基本的にはフィージビリティ調査に基づき、十分な例数が確保できることを確認していただきたい
- 例えばマッチングの程度については、影響が考えられる要因に関する情報や、厳密な類似性を必要とする程度も踏まえて検討していただきたい
- 例数が少ない／少なくなった場合には、ばらつきによる評価上の懸念が生じるため、各事例の背景を踏まえた結果の位置付けについて相談していただきたい

統計解析計画

- 統計解析に関する留意点に、「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。」とあるが、結果が公表されている場合等、難しい場合もあるのではないかな？
- 既に結果が公開されている臨床試験や、自社内で実施された臨床試験等を用いる場合に、難しいことは理解できるが、実施する臨床試験の担当者が詳細に触れることを可能な範囲で避けていただきたい
- これから詳細を入手するデータ、過去の公表後のデータ追加があるようなRWD等では、可能な限り対応していただきたい
- 実際に選択した統計解析手法の妥当性の説明も重要

おわりに

- ランダム化比較試験が実施できないような、評価に限界のある状況では、実施する臨床試験の他に外部対照として利用できるデータがあり、それによってよりよい薬効評価ができると考えられる場合には、利用していければと考えています。
- 今回公表した留意事項により、医薬品開発に携わる皆様が外部対照試験を検討する際のポイントを認識しやすくなり、対面助言の際に説明いただく事項が分かりやすくなることを期待しています。
- 統計学的な詳細等の技術的な内容については、今後も関連するセミナー等の機会に皆様と議論、共有していきたいと考えています。

ご清聴いただきありがとうございました。



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency