

事務連絡

令和8年3月19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

「少数例臨床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臨床試験を実施することが期待される状況でも、実施可能性の観点から合理的な期間内にそのような臨床試験を実施、完了することが困難な状況があることは、これまでも認識されてきました。このような状況では、実施可能性を考慮した上で、科学的妥当性があり、結果の解釈可能性を可能な限り高めた少数例臨床試験を計画し、実施することが重要となります。

今般、少数例臨床試験を計画する際の検討方針や、対面助言や承認申請の際に必要な説明等、少数例臨床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

少数例臨床試験に関する留意事項
(Early Consideration)

令和 8 年 3 月 19 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。ランダム化比較臨床試験の計画に際しては、主要解析となる群間比較に一般的に用いられている統計的仮説検定のために十分な検出力をもつよう、必要十分な参加者数を設定する必要がある。しかしながら、一般的にはそのようなランダム化比較臨床試験を実施することが期待される状況でも、実施可能性の観点から合理的な期間内にそのような臨床試験を実施、完了することが困難な場合がある。これには、例えば希少疾病用医薬品の開発等、対象疾患の患者が少ない場合や、様々な理由により臨床試験への参加者の組入れが難しい場合がある。

本留意事項では、医薬品等の有効性及び安全性の主要な根拠となることが想定されているものの、主要解析の統計的仮説検定のために十分な検出力をもつランダム化比較臨床試験で必要とされるよりも少ない参加者数で実施せざるを得ない臨床試験を、少数例臨床試験と呼ぶこととし、少数例臨床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。

本文書で具体的に想定する状況としては、ランダム化比較臨床試験を実施することが期待される状況であるが群間比較のための検出力が不足する状況、ランダム化比較臨床試験の群間比較のための検出力が極端に不足する等の理由で単群臨床試験を実施せざるを得ない状況がある。どのような臨床試験を実施する場合でも、その臨床試験の目的を踏まえた成功基準を事前に設定し、実施された臨床試験により一定の結論を得る必要がある。実施可能性を考慮した上で、科学的妥当性があり、結果の解釈可能性を可能な限り高めた少数例臨床試験を計画し、実施する必要がある。本文書では、少数例臨床試験の計画に関する基本的な検討方針、検討可能と考えられる個々の要素、及び少数例臨床試験の計画の妥当性を説明するために医薬品医療機器総合機構（PMDA）の対面助言や承認申請時に必要な説明について概説する。

少数例臨床試験の計画に際しては、対象疾患の特徴、医薬品等の臨床薬理的な背景も含め、計画時点で得られている情報を十分に精査した上で、試験デザインや統計的手法を選択すべきである。また、少数例臨床試験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主要な根拠とすることができるかどうかは、対象疾患や医薬品等の特徴、当該臨床試験を含めて開発プログラム全体で得られる情報等、様々な要素にも依存する。個々の事例に

関する少数例臨床試験の計画並びに承認申請に十分な有効性及び安全性のエビデンスを示すための臨床データパッケージの構成については、事前に PMDA の対面助言を利用して相談することを強く推奨する。

2. 基本的な検討方針

計画する臨床試験が少数例臨床試験になる可能性がある場合には特に、組入れ可能な参加者数の調査が重要となる。臨床試験実施予定地域、当該地域での計画する臨床試験の対象疾患の患者数、対象疾患の診療を行い臨床試験に参加可能な施設、選択・除外基準により実際に臨床試験の対象となる患者数等を調査し、参加者数が十分な臨床試験の実施可能性を検討することが重要である。利用可能な疾患レジストリはこれらの検討に役立つ可能性がある¹⁾。

組入れ可能な参加者数の調査が実施されていることを前提に、想定される参加者数の規模を踏まえ、少数例臨床試験として以下の状況を順に想定し、実施可能性を検討すべきである。

- ランダム化比較臨床試験の実施が期待されるが群間比較のための検出力が不足する状況

ランダム化比較臨床試験の実施が期待され、実施可能と考えられるが、十分な参加者を組み入れることが困難であり、一般的に設定される検出力と比較してその不足が想定される状況がある。このような場合、試験デザインや統計解析等に関する 3 章に示すような要素の検討により、より検出力を高め、解釈可能な結果が得られる可能性がある。

- ランダム化比較臨床試験の群間比較のための検出力が極端に不足する等の理由で実施が困難な状況

3 章に示すような要素を十分に検討しても、ランダム化比較臨床試験を実施して群間比較により結果を示すには検出力が大幅に不足する等、単群臨床試験を実施せざるを得ない状況もある。疾患や症状に関する情報に基づきその経過が十分に予測可能であり、プラセボや標準的治療に対する反応に関する一定の情報がある場合には、単群臨床試験を実施して有効性を評価することが可能である。このような場合、実際には単群臨床試験の結果を外部対照や臨床的に妥当な閾値と比較することが考えられる。外部対照との比較に際しての留意点については、『外部対照試験に関する留意事項』について (Early Consideration) (令和 7 年 3 月 24 日事務連絡) が参考になる²⁾。有効性の結果について閾値との比較を行う場合には、閾値との比較により医薬品等が有効であることを示せるよう、過去に実施された臨床試験や疾患の自然歴研究、疾患レジストリ等に基づいて、臨床的に妥当な閾値を設定する必要がある。例えば、プラセボ群が設定された場合にプラセボ群でも一定の有効性が示されることが想定される場合には、それを超える有効性があることを示すことが可能な閾値を設定する必要がある。なお、単群臨

床試験はランダム化された対照をもたないこと、基本的には非盲検臨床試験となることによる偏りにも留意する必要がある。

いずれの状況においても、少数例臨床試験は参加者数が限られるという性質上、試験の計画に際しては、組み入れられた参加者について評価に必要なデータが得られなくなるような状況（例えば、中間事象の発現や、estimand³⁾に対応したデータが収集されない状況）を、試験の科学的妥当性を保持した上で可能な限り避けるよう、特に留意する必要がある。

検出力が不足してもランダム化比較臨床試験を実施すべきか、又は単群の臨床試験により一定の結論を得ることが可能であるか、といったデザインの選択は、個々の状況における対象疾患の特徴、想定される効果の大きさを含む医薬品の特徴や、承認申請に必要となる情報に依存するため、PMDA と事前に議論することが重要である。

3. 計画時に検討可能な要素

以下では、これまで少数例臨床試験の特定の状況に合わせて議論された検討可能な要素及び手法を挙げるが、これらに限られるものではない。

- 主要評価項目の設定

主要評価項目は、試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えるものとすべきである⁴⁾。しかしながら、組入れ可能な参加者数では、本来は主要評価項目とすべき項目の評価には検出力が不足するものの、代替評価項目やそれに近いと考えられる項目、バイオマーカー等による評価であれば十分な検出力が確保できる可能性がある状況もある。少数例臨床試験の計画に際しては、そのような項目について、疾患に関する疫学的、病理学的な情報や医薬品の薬理作用等から、有効性を評価できる可能性が合理的に高いと考えられ、その代替性について臨床的な観点からも説明が可能である場合には、主要評価項目として用いることができる場合がある。なお、この場合、当該評価項目が関心のある臨床結果の真の予測因子ではないおそれがあること、安全性との比較考量が可能な評価項目ではないことでリスク・ベネフィットの評価が難しくなる可能性があることには注意すべきである⁴⁾。また、本来は主要評価項目とすべき評価項目についても、副次評価項目として設定した上でその情報を収集し、参加者数が少ないことによる限界を踏まえた上で有効性の説明に用いることは有用である。なお、特に希少疾病用医薬品等の開発では、試験の計画時点で主要評価項目とすべき適切な評価項目を定めることが困難である場合も考えられるが、基本的にはその時点で得られている情報を踏まえて評価項目に適切な優先順位付けを行い、主要評価項目を事前に定めることが必要である。

主要評価項目の特徴として、特にランダム化比較臨床試験の実施が困難で単群臨床試験を実施する場合には、開発中の医薬品等への期待感による主観的な評価項目の結果のバイアスの可能性を踏まえると、主要評価項目は客観的なものとすべきである。

連続量の主要評価項目については、有効又は無効といった二値に分類する場合や一

定の基準でカテゴリ化する場合と比較して、測定された値そのものを用いる場合に、より情報量が多く、より少ない参加者数での評価が可能となる場合がある。ただし、このような評価方法は、使用する評価項目のどのような状況又は変化を示すことに臨床的意義があるかを考慮して選択する必要がある。

- 経時測定データの利用

一人の参加者について複数時点で繰り返し測定されたデータ（経時測定データ）を用いることで、評価により多くの情報を用いることが可能となる。この場合、得られたデータをどのように選択、利用して解析を行うかを事前に検討し、規定する必要がある。

- 要因を考慮した解析

ランダム化比較臨床試験を実施する際、有効性に影響を与えると考えられる要因による層別ランダム化、及び層別ランダム化に用いた要因を含む有効性に影響を与えると考えられる要因を考慮した解析により、検出力が向上する可能性がある。しかし、参加者数が少ない場合には層別ランダム化を用いたとしてもその目的を十分に達成できない可能性もあるため、実施を検討する際には、当該要因が有効性に与える影響の程度や、想定する臨床試験の参加者数を考慮することが重要である。

- 統計的仮説検定の有意水準の調整

通常、ランダム化比較臨床試験の主要解析となる群間比較の統計的仮説検定では、第一種の過誤の確率を 5%以下に制御するため有意水準は両側検定で 5%以下に設定されるが、少数例臨床試験では例えば 10%といったより大きな値に設定した上で、統計的仮説検定の結果に基づく有効性の評価を行いたいという状況も考えられる。ただし、実施する少数例臨床試験以外での有効性に関する情報が少なく、有効性の根拠が当該試験の結果に大きく依存すると考えられる場合には、基本的には当該試験の有意水準について 5%を超える値に設定することは勧められない。

- N-of-1 試験

N-of-1 試験は、1 人の患者を対象として、ランダムな順序で開発中の医薬品等とプラセボ等を投与し、その結果を評価する臨床試験である。同様の検討を行った複数の患者の結果を統合して評価することもある。N-of-1 試験はクロスオーバー試験と同様の制限があり、一般的に症状が安定した疾患で、医薬品等の効果が比較的短時間で見られ、治療終了により速やかに効果が消失するような状況で用いることが可能である。

- アダプティブデザイン

アダプティブデザインは、臨床試験の参加者から得られ蓄積されたデータの間接解析に基づいて、試験の 1 つ以上の側面について事前に計画された変更を可能にする臨床試験デザインである。試験実施中の情報に基づいて計画段階の不確実性に対応することが可能であり、想定される参加者数に対して検出力を向上させる可能性がある。少数例臨床試験を計画する状況で、臨床試験のどのような側面の変更を計画できるかについては、その臨床試験で得る必要がある有効性の情報に依存する。アダプティブデザ

インの利用に際しては、ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）における E20 の議論を参照すること⁵⁾。

- ベイズ流の手法

臨床試験結果の解析に現在、一般的に用いられている統計的仮説検定に対して、ベイズ流の手法は、事前に得られている情報を表現する事前分布と、実施する臨床試験のデータを組み合わせ、治療効果の事後分布を得た上で評価を行う、幅広い統計的手法を指す。臨床試験におけるベイズ流の手法の使用は、その使用の理由が明らかであり、結果として得られる結論が十分に安定している場合には検討することができるとされている⁴⁾。少数例臨床試験においてベイズ流の手法は、計画中の臨床試験外の情報を明示的に解析に組み込み、効果的に利用できる可能性がある。例えば、様々なアダプティブデザインでの利用、ランダム化比較臨床試験において対照群の既存のデータを利用することによる同時対照群の参加者数の減少、及び単群臨床試験の結果の解釈をサポートする定量的評価等の利用が考えられる。

ベイズ流の手法の利用にあたっては、利用の理由、事前分布の適切性、事後確率に基づく試験の成功基準の妥当性、シミュレーションの実施を含む動作特性の評価の十分性、結果の安定性等、議論となる点が多いことから、事前に PMDA における対面助言を用いて利用内容について議論することが重要である。

4. 臨床試験計画の説明

少数例臨床試験を計画、実施する場合、最終的に選択されたデザインとその理由等について詳細に説明することが重要である。この説明は、PMDA における対面助言で臨床試験デザインに関して議論する場合に特に重要となる。

2章で示した内容を踏まえ、説明は、基本的には以下の順でまとめるべきである。

- 想定される参加者数

計画する臨床試験に組入れ可能と想定される参加者数を、検討内容の詳細を含めて説明する。つまり、臨床試験実施予定地域、当該地域での計画する臨床試験の対象疾患の患者数、対象疾患の診療を行い臨床試験に参加可能な施設、選択・除外基準により実際に臨床試験の対象となる患者数、及び想定される登録期間について、具体的な情報を元に説明する。

- ランダム化比較臨床試験の実施可能性

実施が期待される、統計的仮説検定に十分な検出力を持つランダム化比較臨床試験に必要な参加者数を説明するとともに、想定される参加者数及び3章に示した個々の要素を検討した上で、ランダム化比較臨床試験の実施可能性について説明する。

- ◇ ランダム化比較臨床試験が実施可能な場合

ランダム化比較臨床試験が実施可能と考える場合には、選択されたデザインと共に、デザイン上考慮した個々の要素について説明する。また、最終的

に当該試験によりどのような結論を得ることが可能か、検出力や結果の精度の観点から説明する。

◇ ランダム化比較臨床試験の実施が困難な場合

様々な要素を検討した上でランダム化比較臨床試験の実施が困難であると判断した場合には、ランダム化比較臨床試験以外のデザインで有効性が評価可能な状況であるかに関する説明、個々の要素の検討内容の詳細と、ランダム化比較臨床試験の実施が困難であるとの判断に至った経緯を示した上で、選択されたデザインの特徴と限界、最終的に当該試験によりどのような結論を得ることが可能かを説明する。また、単群臨床試験を実施して外部対照や閾値との比較をする場合には、外部対照や閾値の妥当性に関する説明も必要となる。

なお、この検討の過程で想定した複数のデザインについて、それぞれの利点、限界を比較して説明することも有用である。

【参考文献】

- 1) 『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>
- 2) 『外部対照試験に関する留意事項』について（Early Consideration）」（令和7年3月24日付け事務連絡）
<https://www.pmda.go.jp/files/000274653.pdf>
- 3) 『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>
- 4) 『臨床試験のための統計的原則』について」（平成10年11月30日付け医薬薬審発第1047号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
- 5) 「ICH-E20 臨床試験のためのアダプティブデザイン」
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0100.html>