

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
青木 琢巳

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



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

「少数例臨床試験に関する留意事項」

- PMDAの審査センター生物統計領域により作成され、2026年3月19日に公開。
 - <https://www.pmda.go.jp/files/000279877.pdf>
- その後、英語版も公開されている。
 - <https://www.pmda.go.jp/files/000280490.pdf>
- 本ECでの「少数例臨床試験」
 - 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

「少数例臨床試験に関する留意事項」作成の背景

- 対面助言における少数例臨床試験の議論での情報の不足
 - 試験で想定される参加者数の十分な説明
 - ランダム化比較試験（RCT）の実施が困難であることの理由
 - 単群臨床試験での有効性の評価可能性や成功基準
- 試験デザインの選定と有効性評価の可能性の更なる検討の必要性
 - RCTにおいて、必ずしも理想的ではないものの、統計的検出力の向上を図るために検討できる方法がある。
 - 統計的検出力は不十分であっても、対照群の存在が有用となる状況がある。

少数例臨床試験に関する留意事項をまとめることにより、試験デザインの議論の充実や評価可能性を高めた試験の実施の促進を図る

「少数例臨床試験に関する留意事項」 目次

- 1. はじめに
- 2. 基本的な検討方針
 - 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. 計画時に検討可能な要素
 - 主要評価項目の設定
 - 経時測定データの利用
 - 要因を考慮した解析
 - 統計的仮説検定の有意水準の調整
 - N-of-1試験
 - アダプティブデザイン
 - ベイズ流の手法
- 4. 臨床試験計画の説明
 - 想定される参加者数
 - ランダム化比較臨床試験の実施可能性

本資料に関する注意

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。
ECに含まれない補足内容については  補足 を付けています。

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の実施。
- 一般的には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。
- 「少数例臨床試験」
 - 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。
 - 本留意事項は、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。
- 本文書では、「少数例」の程度を大きく二つに分類
 - 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。

背景と適用範囲

- 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、実施することが重要。
- 少数例臨床試験を計画、実施する際には、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。
 - 対象疾患の特徴、医薬品等の臨床薬理学的な背景等の情報の十分な精査が必要。
 - 少数例臨床試験を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、様々な要素に依存する。

基本的な検討方針

組入れ可能な参加者数を精査した上で、本来、実施が期待される、十分な検出力を持つランダム化比較試験から順に検討し、その検討内容を説明していただきたい。

補足

■ 組入れ可能な参加者数の程度を踏まえて．．．

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

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？

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？ → 単群臨床試験の実施の検討

組入れ可能な参加者数の調査

- 組入れ可能な参加者数の調査に際しては、以下の点を十分に調査し、説明してほしい。
 - 臨床試験実施予定地域
 - 国際共同治験の実施可能性等が議論になる場合もある。補足
 - 実施予定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
 - 実際に投与される患者の特徴等を踏まえて、選択・除外基準が見直される可能性もある。補足
- 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。

<https://www.pmda.go.jp/files/000239821.pdf>

参加者数に基づく状況と対応

- 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
 - 試験デザインや統計解析等に関する要素の検討により、より検出力を高め、解釈可能な結果が得られるよう考慮
- 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
 - 単群臨床試験での評価可能性を検討（疾患の経過が予測可能か、プラセボ効果等に関する一定の情報があるか）
 - 比較対照の検討（外部対照か、臨床的に妥当な閾値か）
 - 外部対照：「外部対照試験に関する留意事項」を参照
 - 閾値：例えば、プラセボ群を超える有効性があることを示すことが可能な閾値を、十分な情報に基づいて設定
 - 単群臨床試験の限界（様々な偏り）にも注意

<https://www.pmda.go.jp/files/000274653.pdf>

検討にあたっての留意点

- 臨床試験の参加者数が限られるため、試験の科学的妥当性を考慮しつつ、以下のような事象を避けられるよう留意
 - 中間事象（治験薬の投与中止等）
 - estimandに対応したデータが収集されない（欠測データ）

<https://www.pmda.go.jp/files/000269154.pdf>

- 試験デザインの選択は対面助言での議論が重要
 - 検出力が不足してもランダム化比較臨床試験を実施するべきか、単群臨床試験の実施により一定の結論が得られるか、といった選択は、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、承認申請に必要な情報に依存

計画時に検討可能な要素

- これまでにPMDAの対面助言等で、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ている。
- それぞれの要素が全ての少数例臨床試験に適用可能というわけではない。

補足

 - 少数例臨床試験の中でも想定される参加者数等によっては、必ずしもよい工夫とならない場合もあるため、注意してほしい。
 - 状況に適した工夫をしていただきたいため、適宜、対面助言を利用して相談してほしい。

主要評価項目の設定（代替評価項目等の利用）

- 主要評価項目は、本来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るべき。
- 少数例臨床試験では、代替評価項目やバイオマーカー等を主要評価項目として用いることができる場合がある。
 - これら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場合に利用可能と考えられる。
 - 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く、代替性について臨床的な観点からも説明可能である必要がある。
 - 代替評価項目の問題点には注意する必要がある。
 - 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。
 - リスク・ベネフィットの評価が難しくなる可能性がある。
- 本来は主要評価項目とすべき評価項目を副次評価項目として設定して情報を収集し、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。

主要評価項目の設定（その他の留意点）

- 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あるが、試験計画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。
- 単群臨床試験を実施する場合、主要評価項目は客観的なものとするべき。
 - 主観的な評価項目に関する結果には開発中の医薬品等への期待感によるバイアスが生じる可能性がある。
- 連続量の主要評価項目は、二値に分類したりカテゴリ化するよりも、測定された値そのままのほうがより情報量が多く、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、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。
 - ただし、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。
 - ただし、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。
 - 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、有意水準は両側検定で5%に設定される。
- 少数例臨床試験では有意水準を10%といったより大きな値に設定し、統計的仮説検定による有効性の評価を行いたい状況も考えられる。
 - ただしこの場合、統計的仮説検定により、真に群間差がない場合に誤って差が有意であるとしてしまう可能性が高まることになる。
- 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：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。
 - 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ることに注意が必要。
 - 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なければ用いることは難しい。

アダプティブデザイン

- アダプティブデザイン：臨床試験の参加者から得られ蓄積されたデータの間解解析に基づいて、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。
 - 試験実施中の情報に基づいた計画段階の不確実性への対応が可能。
 - 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。
- 以下のような様々な試験デザインの要素の変更が考えられるが、少数例臨床試験を計画する状況で、どのような変更を計画できるかは、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ため、個別の議論が重要。

補足

 - ・ 試験の早期中止
 - ・ サンプルサイズ
 - ・ 対象集団の選択
 - ・ 治療の選択
 - ・ 参加者の割付け
- アダプティブデザインについては、現在、ICHでもE20としてガイドラインを策定中。

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0100.html>

ベイズ流の手法

- ベイズ流の手法：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。
 - 使用の理由が明らかで、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。（ICH E9）
<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
- 少数例臨床試験では、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。
 - 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の対照群の既存のデータの利用による参加者数の減少
 - 単群臨床試験の結果の解釈をサポートする定量的評価
- 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ため、対面助言で相談してほしい。

臨床試験計画の説明

- 少数例臨床試験を計画、実施する際には、選択された試験デザインとその理由について詳細に説明することが重要。
 - 対面助言での試験デザインの議論が充実する。
- 説明は以下の順でまとめていただきたい。
 - 想定される参加者数
 - ランダム化比較試験の実施可能性
 - ランダム化比較臨床試験が実施可能な場合は、試験デザインの詳細や最終的に得られる結論等
 - ランダム化比較臨床試験の実施が困難な場合は、その判断に至った理由、試験デザインの特徴と限界、最終的に得られる結論等

臨床試験計画の説明

- 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ある。
- 対面助言では、審査チームの考える試験デザインとの間の比較考量や、重視すべき要素の議論が行われることも多い。 補足
- 検討の過程で想定した試験デザインの利点、限界がまとめられていると、議論の焦点が明確になりやすい。 補足