

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 希少疾患領域の医薬品開発を効率化するための小規模臨床試験のデザイン・統計解析法の研究開発とその適正利用のための基本的考え方の策定  
(英語) Designs and analyses for small clinical trials for improving efficiency of drug development for rare diseases and development of a guidance document for their proper use.

研究開発実施期間: 令和元年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 平川 晃弘  
(英語) Akihiro Hirakawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人東京医科歯科大学 東京医科歯科大学病院 臨床試験管理センター・教授  
(英語) Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital, Clinical Research Center, Professor

## II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

本邦における希少疾患領域の医薬品開発戦略は、主に次の3つである。

1. 国際共同第III相試験に参画し、当該試験を **pivotal** 試験として承認申請する
2. 国内第II相試験を実施し、先行して実施された海外第III相試験と併せて承認申請する
3. 日本が先行して国内第II相試験を実施し、欧米に先駆けて承認申請する

戦略2と戦略3で実施される国内第II相試験は、小規模単群試験 (small clinical trials) である。戦略2の場合は、海外第III相試験で有効性・安全性が検証されているため、国内では日本人に対する有効性及び安全性を確認する小規模第II相試験を実施することになる。戦略3の場合も、小規模第II相試験を実施することになるが、海外第III相試験が実施されていないことから、承認申請のためには、当該試験から高い臨床的有用性を示唆する結果が得られているかを一定の統計的精度で判断する必要がある。この統計的課題については、仮説検証を前提とした標準的な統計手法では対応できない場合もあるため、アダプティブデザインやベイズ流アプローチが必要となる。

欧米ではアダプティブデザインやベイズ流アプローチの統計的方法論の利用に関するガイドラインが策定されているのに対して、本邦ではその認知度が低く、治験での利用可能性が公的に検討されたこともない。先駆け審査指定制度や条件付早期承認制度が開始されていることを踏まえると、これらの統計的方法論の需要が更に高まると考えられる。したがって、本邦においても、(i) アダプティブデザインやベイズ流アプローチの利用可能性の評価と新手法の研究開発、(ii) 当該統計的方法論の適正利用のための基本的考え方の策定、(iii) 当該統計的方法論の周知活動と産官学での意見交換が必要ある。

本研究では、本邦の希少疾患領域の治験で利用可能なベイズ流アプローチに焦点を当て、『希少疾患領域の臨床試験におけるベイズ流アプローチの適用に関する基本指針』を策定した。当該指針案は、主として、本邦における希少疾病用医薬品等の臨床開発において、国内第 II 相単群試験を有効性及び安全性の確固たる証拠を提示する試験と位置付けて承認申請を目指す場合を想定し、その際に利用可能と考えられるベイズ流アプローチについて解説している。また、指針には、ベイズ流アプローチの概要、規制上の論点、ベイズ流アプローチの利用可能性が高いケース、事例紹介も含めた。当該指針案については、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業合同シンポジウム及び第 12 回日本臨床試験学会学術集会総会シンポジウムにて報告し、産官学で意見交換を行った。さらに、専門家からのレビューを受けて修正を行い、初版として固定した。これらの成果を国内外に発信すべく、国際誌及び国内誌への論文投稿を行い採択された。

Developing drugs for treating rare diseases has faced various challenges in clinical trials regarding regulatory approval because of the small populations studied. Several controversial issues arise during therapeutic effect evaluation in regulatory decision-making; the only solution to these challenges is conducting confirmatory randomized controlled trials. The "Pharmaceutical and Medical Device Act" in Japan designates a drug/medical device/regenerative medical product as an orphan when it satisfies the following criteria: (i) used for diseases for which the number of target patients in Japan is less than 50,000; (ii) those with a particularly high medical need, such as serious diseases for which there is no appropriate alternative treatment is available or expected to be significantly more effective or safer than existing treatments, and (iii) a rationale for treating the target disease along with an appropriate development plan. There are three main new drug application (NDA) strategies in Japan: the sponsor conducts (1) a multi-regional confirmatory (phase 3) trial, (2) an exploratory trial in Japan and overseas confirmatory trial without Japanese patients; and (3) only a single-arm (or randomized controlled) trial with a limited sample size in Japan. For strategy 3, sponsors often conduct small clinical trials with a limited sample size based on the feasibility of patient enrollment in Japan. As frequentist hypothesis testing does not have the desired power to detect therapeutic effects in such trials, reaching agreement on the requirements for regulatory approval before beginning the trials is difficult. The Bayesian approach is a potential alternative, but the basic principle for its use in registration trials has not been adequately discussed in Japan. In this study, we examined common regulatory issues and clinical trials in which the Bayesian approach is likely to be used and written the paper that presents our perspectives based on discussions at invited workshops among academia, industry, and regulatory experts held in December 2020.