

希少疾病用医薬品の臨床研究開発に関する技術ガイドライン

中国国家医薬品監督管理局

2021年12月

目次

一、	背景	3
二、	希少疾病用医薬品の研究開発に関する特別な考慮事項	3
1、	希少疾病の臨床データへのアクセス	3
2、	バイオマーカーの適用への注目	4
3、	定量的薬理学ツールの積極的な応用	5
4、	患者登録システムの構築の推奨	5
三、	臨床開発計画	5
四、	臨床試験デザイン	6
(一)	探索的研究段階	6
1、	研究集団に関する考慮事項	6
2、	開始用量の選択	7
3、	推奨用量の決定	7
4、	特別な集団における使用	7
5、	予備的な有効性検討	8
(二)	主要な研究段階	8
1、	試験デザインの選択	8
2、	試験エンドポイントの選択	10
3、	研究集団	11
4、	主要な臨床試験のサンプルサイズ	11
五、	安全性評価要求事項	11
六、	コミュニケーション	12
七、	まとめ	12
八、	参考文献	13

一、 背景

希少疾病は、発生率/有病率が極めて低い一連の疾患の総称である。発生率/有病率が低いことは希少疾病の重要な特徴であるが、中国は巨大な人口を有しているため、希少疾病患者の絶対数が少なくない。それは社会、経済、医療などの多くの分野に軽視できない影響を与え、深刻な公衆健康問題の一つになっている。

希少疾病の発生率/有病率が極めて低く、病状も複雑であるため、現在の理解は比較的限られており、希少疾病用医薬品の開発は一般的な好発疾患よりもはるかに困難であり、希少疾病の患者の治療に対するニーズははるかに満たされていない。

希少疾病は患者が少なく、臨床試験が難しいため、希少疾病用医薬品の臨床研究開発は、一般的な医薬品研究開発ルールに従うだけでなく、疾患の特徴を緊密に組み合わせる必要がある。また、厳密な科学性を確保する上で、より柔軟な設計を採用し、限られた患者データを最大限に活用しながら、利益とリスクの評価を満たす科学的証拠を取得し、規制上の決定をサポートする。

このガイドラインは、希少疾病の特徴を結びつけ、希少疾病用医薬品の臨床研究と開発に対して推奨事項を提案し、希少疾病用医薬品の科学的な臨床試験の開発のためのリファレンスを提供するものである。このガイドラインは、主に化学薬品や治療用生物学的製剤に適用される。他の種類の新薬や治療法の研究開発については、このガイドラインで提供されているアイデアや科学的原理を参照できる。

このガイドラインは、医薬品監督管理機関の現時点の観点と認識を代表するものにはすぎない。医科学および臨床試験の進展に伴い、このガイドラインの関連内容も持続的に改善、更新される。実際にこのガイドラインを研究の設計時、実施時に適用する場合には、医薬品臨床試験品質管理規範（good clinical practice、GCP）、医薬品規制調和国際会議

（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、ICH）およびその他の関連する国内ガイドラインを同時に参照することを推奨する。

二、 希少疾病用医薬品の研究開発に関する特別な考慮事項

1、 希少疾病の臨床データへのアクセス

希少疾病は、発生率/有病率が極めて低いだけでなく、さまざまな種類の疾患、複雑な表現型、多様な臨床症状がある。患者集団は、新生児から高齢患者までをカバーできる。さらに、臨床診断と治療に対する認識が限られており、現在蓄積されている基本データが一般的な好発疾患のデータよりも大幅に少ないため、新薬の臨床研究開発の試験デザインと有効性評価に大きな課題をもたらしている。希少疾病の医薬品研究開発の効率を高めるためには、まず希少疾病の病原性メカニズムの研究を奨励し、臨床研究開発の重要な基盤と方向性を提供する。

病原性メカニズムが不明または十分に解明されていない希少疾病の場合、申請者は、計画されている医薬品開発の開始時に、開発される適応症について臨床研究および疾病自然史研究を実施し、疾患の発生率/有病率、診断方法とその精度、疾患の症状/特徴、主な疾患集団と治療状態などを理解し、疾患に関して、相対的に十分な臨床データを取得することが推奨される。疾患の臨床データは、希少疾病用医薬品の研究開発のアイデアを参照することによって、フォローアップの臨床研究と開発の合理的な基盤を

提供することが可能である。また、適応症集団の定義、主要な研究デザイン、および臨床試験のエンドポイントの選択のための貴重な情報を提供することもできる。さらに、フォローアップの臨床研究における重要な外部対照データとして使用することもできる。

希少疾病の臨床データは、以下を含みこれらの方法を通して取得できるが、必ずしもこれらに限定されるとは限らない。

①疾病の自然史研究。適切に設計された、疾病の自然史を対象とした横断的研究、症例対照研究または前向きコホート研究などは、開発の初期段階で検討することができる。

②国内外で公開されている疾病の自然史研究に関連する文献や記事。関連文献の包括的な分析は、対象となる適応症の疾病の自然史および疾患の臨床的特徴に関するデータを裏付けるものと見なすことができるが、異なる国家間または地域間に不均一性（原因遺伝子、発生率/有病率、重症度、臨床医療行為など側面の差異）があるかどうか、また、それが中国の罹患人口の特徴を映し出すことができるかどうかに注意を払う必要がある。

③患者登録プラットフォーム。希少疾病の臨床データは、患者登録プラットフォームを介して収集できる。

④臨床スタッフの調査。対象となる適応症の医療スタッフを対象に、対象を絞った研究を行うことができる。

⑤患者調査。患者インタビューを実施し、研究開発の開始時および研究開発プロセス全体を通じて患者/保護者の意見を取り入れることによって、患者の臨床治療のニーズ、体験、および治療状況を完全に理解し、研究開発戦略の策定に組み込むことをお勧めする。

希少疾病は複雑であるため、1件の研究で希少疾病の臨床的特徴を十分に反映することが難しい場合がある。そのため、希少疾病の臨床データを取得するために複数のチャネル利用、研究開発部門間の交流と協力、及びデータ共有が推奨される。

2、 バイオマーカーの適用への注目

一般的に、バイオマーカーとは、客観的な測定と評価によって、生理学的または病理学的プロセスを反映し、暴露または治療的介入に生物学的影響を与える可能性のある指標を指す。希少疾病の患者数が少ないため、大規模な治験が困難であり、治験を行っても有効性や安全性に関する情報は限られている。大部分の希少疾病の臨床症状が複雑かつ多様であるため、一部の希少疾病は、臨床的に識別可能な差異を生み出すために長期間の薬物介入を必要とすることがある。従って、開発中の薬物介入から生じる治療効果または安全性リスクを特定する感度を向上させるために、限られた臨床的安全性および有効性データの重要な補足として、可能な限り多くのバイオマーカーの使用が推奨される。例えば、安全性バイオマーカーを使用することにより、薬物療法における薬物安全性のリスクが高い可能性のある患者を特定できる。または、薬力学的バイオマーカーを使用することで、治験薬の合理的な投与計画を決定したり、臨床試験で使用できる代替エンドポイントを開発したりすることができる。

一方、診断用バイオマーカーは希少疾病の診断率を向上させるためにも使用でき、必要に応じて関連するバイオマーカーに基づいてコンパニオン診断を開発する。希少疾病のコンパニオン診断の開発については、関連する技術ガイドラインを参照する^[1]。

3、 定量的薬理学ツールの積極的な応用

希少疾病の限られた被験者と患者の広い年齢範囲という特徴に基づいて、研究開発の効率を改善するために、研究開発プロセスにおける定量的薬理学ツールの完全な適用を奨励する。例えば、母集団薬物動態-薬力学モデルの確立は、以下の面で積極的な作用を果たす。1) 希少疾病における治験薬の推奨用量を科学的かつ効率的に決定すること、2) 成人被験者からのデータを使用してさまざまな年齢の子供に推奨用量を推定すること、3) 特別な集団での推奨用量を決定すること。

4、 患者登録システムの構築の推奨

希少疾病は単一疾患の患者数が少なく、また、臨床データが散在していることが多く、希少疾病の代表的な臨床データを収集・取得することが困難である。そのため、標準化された患者登録システムの構築が推奨される。患者登録システムを通じて、相対的に完全かつ正確で高品質な臨床データの取得、統計と分析の優れた基盤構築に加え、リアルワールドデータ研究に基づき希少疾病に関連する適応症が増える可能性を向上させることができる。

三、 臨床開発計画

希少疾病用医薬品の作用機序によると、(1) 対象となる希少疾病にのみ適用される場合と (2) 希少疾病と非希少疾病の両方に適用される場合の2つに分けられる。

希少疾病にのみ適用される治験薬については、通常、一般的な薬剤開発規則を参照し、早期探索研究を実施した上で、概念実証を完了し、推奨用量・標的集団を決定する。その上で、予備的な有効性データを取得してから、これらに基づいて主要な研究を実施し、医薬品の発売をサポートするのである。

場合によっては、希少疾病の被験者数が限られているために、独立した概念実証研究を実施することが困難な場合がある。そのため、主要な研究を段階的に実施することをお勧めする。例えば、最初の段階では、小さなサンプルサイズの被験者を登録して概念実証を実施し、この段階の結果に基づいて、後続の試験段階を調整する。そして、最終的には、最初の段階と後続の研究段階で推奨用量が投与された患者の全体的な有効性を、販売をサポートするための主要な有効性データとして使用する。

希少疾病や非希少疾病を含む複数の疾患に適した医薬品については、様々な疾患集団を含むバスケット試験デザインを早期に採用し、非希少疾病で得られた臨床データを十分に参照することによって、希少疾病における当該医薬品の開発の決定を導くことができる。希少疾病の適応症開発のため他の疾患で得られた臨床データの指針値によれば、希少疾病の適応症で概念実証臨床試験を直接実施するか、主要な臨床試験に直接入ることが考えられる。主要な臨床試験に直接入る場合は、前述の適応デザインのアイデアを参照することができる。

希少疾病や非希少疾病を含む複数の疾患に適用される医薬品も、最初の選択肢として希少疾病の開発を選択することができる。このとき、「(1) 対象となる希少疾病にのみ適用される」という状況を参照して開発する。

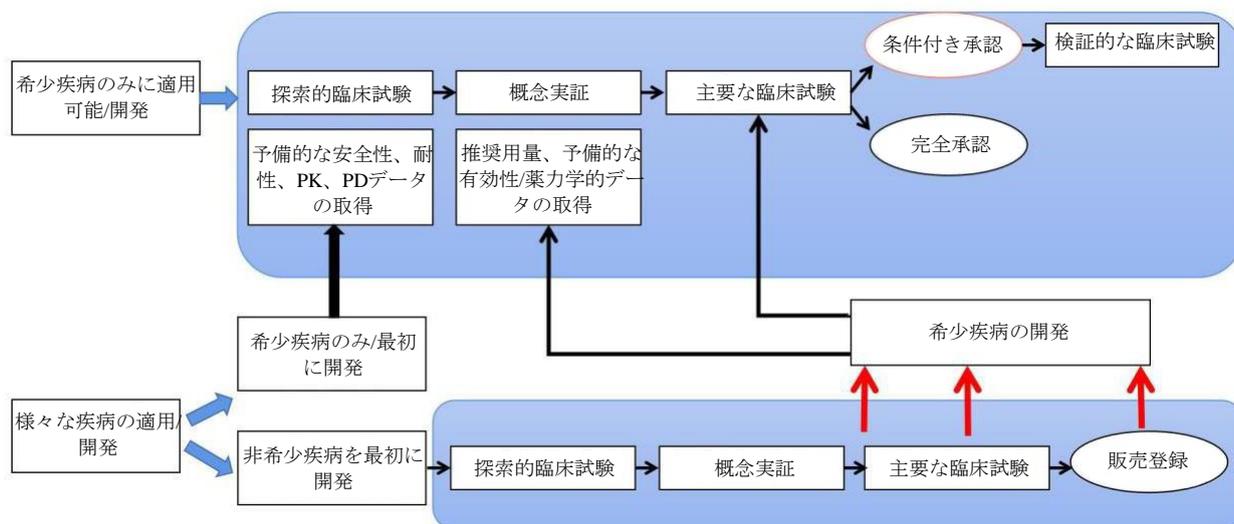


図1 希少疾病用医薬品の臨床開発計画の例

希少疾病は複雑で多種多様であり、医薬品の研究開発は困難である。希少疾病用医薬品の研究開発を行う際には、研究開発計画を総合的に検討することを推奨する。また、申請者は、開発プロセス中に医薬品開発計画について規制当局と積極的に連絡を取ることが奨励されている。

四、 臨床試験デザイン

薬の作用機序によると、希少疾病の治療薬は一般的に代替療法と非代替療法に分けられる。代替療法とは、人体に内因性物質の不足によって引き起こされる病気にたいして、外因性物質を使用して補完する治療法を指す。代替療法は人体に不足している内因性物質を補完するため、代替療法薬の作用機序は通常明らかであり、薬物投与量はしばしば内因性物質の生理学的レベルに関連している。非代替療法とは、代替療法以外の他の介入治療を指す。非代替療法薬は、疾患の発生と進行の経路の1つまたは複数のプロセスに介入することによる、あるいは直接病原性ではないバイパス経路に介入することによる、疾患の治療/症状の寛解を達成する。代替療法と比較して、非代替療法の作用機序は通常より複雑であり、薬物治療用量の調査も比較的複雑である。

希少疾病治療薬のさまざまな開発段階において、希少疾病の発生率/有病率が極めて低いことを十分に考慮し、開発中の薬剤の作用機序に基づいて臨床試験を合理的に設計する必要がある。

(一) 探索的研究段階

1、 研究集団に関する考慮事項

(1) 健康被験者

健康被験者は一般的に均質で干渉因子が少ないため、早期探索研究（ヒトでの最初の臨床試験）に理想的である。特に患者数が限られている希少疾病では、健康被験者の薬物動態学（pharmacokinetics、PK）、薬力学（pharmacodynamics、PD）、予備的なPK-PD関係、および予備的な安全性に関する情報を入手することが重要である。計画された用量範囲内では、薬物の作用機序が健康被験者に深刻な害を及ぼすとは想定されておらず、非臨床試験は、健康な集団で臨床試験を実施することを前提として、健康な成人被験者を対象としたヒトでの最初の臨床試験をサポートすることができる。

(2) 患者

健康被験者の臨床試験に適さない薬剤については、希少疾病の患者集団を対象に実施することができる。小児患者を対象とした研究が必要な場合は、原則として成人患者を先に選択すべきである。耐性/安全性、薬物動態学、および薬力学（該当する場合）を取得した後、小児用医薬品開発の一般原則^[2]に従い、徐々に青年および幼児試験に移行する。

希少疾病の治療に使用されるだけでなく、他の疾病の潜在的な治療法としても使用できる薬剤については、最初に非希少疾病集団でヒトでの最初の臨床試験を実施することを推奨する。また、初期段階の研究でバスケットデザインを採用し、薬剤の作用機序に応じて対象となる希少疾病集団を含むさまざまな潜在的な適応集団を含め、さまざまな疾患における安全性と薬物動態データを収集して、後の研究開発の基礎を提供することを推奨する。

健康な成人被験者を選択できず、疾患集団が子供のみであり、成人患者なしのごく少数の特別な状況では、安全性リスクを十分に評価してから小児患者を対象とした最初のヒトでの試験を慎重に実施する必要がある。

2、 開始用量の選択

医薬品の開始用量の決定は、薬理学および毒性学の関連するガイドラインおよび技術的要件に従うものとする^[3]。

希少疾病の代替療法薬については、不足しているヒト内因性物質の生理学的レベルは通常明らかであるため、疾病の非臨床研究および臨床研究データを十分に活用して、代替療法のための薬物の用量と補充された物質のレベルとの間の関係を確立することが推奨される。薬理学および毒性学の関連する技術ガイドラインへの初期用量の要件を満たすこと、かつ安全で制御可能であることを前提として、希少疾病の被験者の効果のない暴露を最小限に抑え、用量設定試験の効率を向上させるために、開始用量として目標治療用量に近いレベルを選択する。

3、 推奨用量の決定

通常、推奨用量は、初期の研究におけるPK、PD、安全性、および予備的な有効性データの包括的な判断に基づいている。希少疾病用医薬品の開発では、科学的ツールの使用に焦点を当てることを推奨する。例えば、モデルインフォームド創薬（MIDD）^[4]を採用し、母集団薬物動態研究を実施すると共に、薬物動態-薬力学モデルを確立し、健康な人から患者へ、または成人患者から小児患者へ、または他の疾患の患者から標的希少疾病の患者への用量外挿を達成することができる。

作用機序が明確である代替療法の場合、PK-PD関係を十分に研究して薬物の用量反応関係を明らかにすることにより、推奨用量を決定することもできる。

4、 特別な集団における使用

通常、医薬品開発は成人の適応症向けに開発され、次に小児患者向けに開発される。希少疾病に関しては、年齢層によって開発することが難しく、主に小児期に発症して成人期に進行する希少疾病もある。小児は重要な治療群であり、臨床的ニーズが最も高い群である。一方、通常、薬剤開発の一定の段階（一部は発売後まで）を経て、肝・腎不全などの特殊な集団に関する研究が行われる。その中で、上記の特殊な集団は、研究データの不足により、主要な研究から除外されることがよくある。しかし、希少疾病の場合、疾病自体が患者の肝臓や腎臓の機能に影響を与えることが多いため、

上記の特別な集団を臨床試験から除外すると、患者の登録がより困難になってしまう。そうなれば、研究結果が代表的なものではなくなり、患者のニーズを満たすための科学的かつ合理的な臨床医薬品の使用を導くことができなくなる。

従って、希少疾病用医薬品開発の初期段階では、特別な集団における使用研究を適時に実施することを推奨する。これにより、その後の主要な臨床試験に、できるだけ多くの、より広く、より代表的な希少疾病患者を含めることが容易になる。異なる母集団（高齢者、子供、肝臓/腎臓障害者など）の使用法と投与量が明確になれば、異なる母集団の使用法と投与量が異なっても、研究開発の効率を向上させるために、それらを主要な臨床試験に含めることができる。

5、 予備的な有効性検討

予備的な薬効データを取得することは、主要な臨床試験を実施するための基礎である。希少疾病の場合、一般的に予備的な有効性データが必要である。

有効性評価指標は、臨床エンドポイント、または臨床エンドポイントに密接に関連する代理エンドポイントを使用できる。薬物作用メカニズムが明確である場合（酵素補充療法など）は、PD指標を代替エンドポイントとして使用して有効性を検討することもできる。同時に、有効性データのサポートとして、PD指標（ターゲット占有率、ターゲット細胞クリアランス率など）の開発と適用が奨励されている。

薬剤が他の非希少疾病を治療できる場合、その薬剤が希少疾病と非希少疾病の治療で同じ作用機序を持っているならば、他の非希少疾病における薬剤の有効性を検討することにより、薬剤の概念実証を完了することも考えられる。

(二) 主要な研究段階

1、 試験デザインの選択

1.1 同時並行対照研究

同時並行対照研究は、薬剤の有効性を確認するためのゴールドスタンダードであるため、並行対照研究が試験デザインの好ましい選択である。異なる対照薬によると、それはプラセボ対照と実薬対照に分けることができる。

(1) プラセボ対照

プラセボ対照を使用する場合は、優越性デザインを使用する必要があり、薬剤早期の探索的研究と疾病の自然史データを、統計的仮説における試験群とプラセボとの間の推定有効性の差として使用することができる。

プラセボ対照試験では、群間の被験者の比率に注意する必要がある。バランスの取れた設計（各比較群の症例数が同様のもの）は、統計的検出力が最も高く、安全性の評価に役立つ。初期の臨床試験で治験薬がプラセボよりも有意に優れていることが示された場合、より多くの患者が潜在的に優れた治療を受けられるように、治験薬のより高い分配比（例えば、2：1の分配比）を検討することができる。

長期のプラセボ治療が受け入れられない場合は、ランダム化離脱試験も検討される可能性がある。ランダム化離脱試験では、治験薬で治療され、期待される効果を達成した患者が、治験薬による治療を継続するか、プラセボを投与されるようにランダムに割り当てられる。両群間で現れた差異は、治験薬の治療効果を反映する。

(2) 実薬対照

中国での販売がすでに承認されており、アクセス可能なターゲット適応症について

は、実対照薬を選択することができる。実薬対照研究では、通常、優越性デザインまたは非劣性デザインを使用できる。

優越性デザインを採用した場合、薬剤早期の探索的研究および対象となる適応症における実薬の有効性は、統計的仮定の下での試験群と対照薬物との間の推定有効性の差に依拠する。群間の被験者比率は通常1：1である。以前のデータが治験薬の有効性が実対照薬の有効性よりも大幅に優れている可能性があることを示唆している場合は、2：1の比率を採用することも可能である。

非劣性設計を使用する場合は、関連するガイドラインに従う必要がある^[5]。非劣性閾値の設定問題に注意を払う必要があり、それにより、適切かつ必要な状況下で非劣性閾値を適切に緩和させることができる。非劣性閾値を明確にするために、臨床試験を実施する前に規制当局と連絡を取ることを推奨する。

1.2 非同時外部対照研究

同時並行対照研究の実施が困難な希少疾病については、外部対照の研究方法を検討することが可能である。外部対照は、並行またはヒストリカル・コントロールとすることができる。このデザインの主な問題は、非同時治療群間の体系的な違いを排除できないことである。ヒストリカルデータをコントロールとして使用する場合、通常はシングルアーム設計が使用され、原則として、次の条件を同時に満たす必要がある。

①臨床診療には効果的な治療法はない。あるいは初期のデータが、治験薬が既存の治療法と比較して優れた有効性を持っていることを示す。

②疾患の経過は明確で予測可能であり、客観的に測定および検証することができる（例えば、疾患自体に自然寛解の可能性がある場合、シングルアーム試験の設計は適切ではない）。

③疾患の重症度が高く、予後が悪い。

④高品質の外部対照データ。外部対照データは、以前のRCT研究の結果、またはリアルワールドデータ、リアルワールドデータ研究からの外部対照データ、疾病の自然史研究、患者登録研究、文献報告などからのものを優先的に選択する。ヒストリカルデータが中国の現在の臨床診療を代表できるかどうかや、データの質に注意を払う必要がある。

自然史研究から得られたデータは、治験薬治療群の未治療の外部対照群として使用する可能性がある。外部対照を使用するには、次の考慮事項を含め、慎重な計画と評価が必要である。

i) 治療効果を客観的に比較および評価するために、外部対照群は、疾患の重症度、疾患期間、以前の治療、およびアウトカムとアウトカムの発生時間に影響を与える可能性のある疾患の他の側面を含めて、すべての面で薬物治療群と一致する必要がある。

ii) 優れた設計の利用を通じて、選択的バイアスを減らすことができる（例えば、選択/除外基準、研究プロトコルとほぼ並行した統計解析計画）。ランダム化がなく、認識されないベースラインの違いがアウトカムに影響を与える可能性があるため、外部対照を使用する場合、データ選択バイアスが大きな懸念事項になる。主な考慮事項は次のとおりである。

- 患者の疾患の特徴が評価されていないか、または患者が歴史的的方法に基づいて異なる方法で評価されている可能性があり、その結果、比較可能性が欠如する（例えば、疾患の定義、診断技術、および安全性の監視方法が既に変更されている）。

- 標準的な治療法が変更されている可能性。
- データ収集の間隔と品質に一貫性がなく、比較可能性がない。
- 外部対照群で使用されるアウトカム評価が明確に定義されていないか、信頼性が低い場合、外部対照群の使用も困難になる可能性がある。

上記の①-④の条件を満たしていることに加えて、対象となる適応症の発生率/有病率が極めて低く、選択/除外基準を満たす患者が少なく、対照研究を実施するための条件が利用できない場合、シングルアーム試験の設計も検討される場合がある。

シングルアーム試験は通常、薬剤の条件付き承認のみをサポートする。通常、ランダム化比較試験は、検証的研究として販売後に必要とされる。対照研究を実施できない非常にまれな疾患については、別の独立した単群研究であるリアルワールドデータ研究を検証的臨床試験と見なされる場合がある。

薬剤の作用機序が明確に定義されており、他の適応症で薬剤の作用機序の有効性が確認されている場合など、一部の特殊なケースでは、完全な承認として支持される場合がある。

シングルアーム試験のエビデンスレベルはランダム化比較試験よりも低く、試験の結果に不確実性が存在するため、シングルアーム試験を使用して医薬品の販売を支援することを計画している場合、申請者が、シングルアーム試験の適用可能性および市販後の要件について、事前に規制当局に連絡することを推奨する。

1.3 自己対照

自己対照は、特別なタイプのヒストリカルコントロールデザインであり、ヒストリカルデータは、治験薬の介入臨床試験に参加している被験者自身から取得される。そのため、患者のヒストリカル/ベースラインデータの正確性を確保する必要がある。自己対照のデザインを使用する場合、最初に前向き観察研究を実施し、観察研究の結果を患者のベースラインデータとして使用し、治験薬の追跡介入研究の結果を患者のベースラインデータと比較して、治験薬の有効性を確認する。

1.4 リアルワールドデータ研究

リアルワールドデータ研究は、シングルアーム試験の外部対照データとして機能することに加えて、市販薬への希少疾病の適応症の追加をサポートすることができる。リアルワールドデータ研究は、関連するガイドラインを参照して実行できる^[6-8]。

上記の臨床試験デザインに加えて、申請者が、アダプティブデザイン、バスケットデザイン、プラットフォーム試験デザインなど、研究開発において他のより柔軟な試験デザインを試すことが奨励される。また、申請者が、規制当局と積極的に連絡を取ることを推奨する。例えば、適応型シームレス試験デザインが計画されている場合、特に研究対象となる患者数が限られている場合は、試験開始前に包括的な統計解析計画（試験デザインと事前に計画された解析の主要な機能を含む。）について規制当局と話し合う必要がある。

2、 試験エンドポイントの選択

臨床エンドポイントは、主要な研究における医薬品の市販をサポートするための好ましい主要な有効性指標であり続けている。主要な有効性指標は、疾患の特徴と臨床研究の主な目的に応じて選択する必要があると共に、臨床的利益との相関性が高く、客観性、感度、定量化、再現性などの特徴も備えている必要がある。標的適応症集団

の発症特性、臨床症状、進行過程などを完全に理解し、薬剤の作用機序に従って薬剤の治療標的を決定することは、有意義で、より感度の高い臨床エンドポイントを決定するのに役立つ。

研究開発プロセスでは、臨床エンドポイントに関連し、臨床エンドポイントの予測に価値ある代替エンドポイントの検討および開発を推奨する。敏感な代理エンドポイントを通じて、臨床試験を簡素化し、研究開発効率を向上させるという目的が達成される。

患者報告アウトカム (*patient reported outcome*、*PRO*)

PROは臨床アウトカムの一形態であり、医薬品登録臨床研究で広く使用されるようになり、ますます注目を集めている。希少疾病用医薬品の開発では、医薬品による希少疾病患者の生活の質・経験の向上、およびその臨床的価値を反映するようにPROの使用が奨励され、そのPROを主要エンドポイントの重要なサポートデータとして使用するため、PROスケールの開発が奨励される。また、PROの開発を主要エンドポイントとして検討することもでき、規制決定をサポートするための主要エンドポイントとしてPROを使用する可能性を規制当局と相談する必要がある^[9]。

3、 研究集団

主要な研究の試験母集団には、初期試験の結果に応じた代表的な患者が含まれている。初期試験では、異なる年齢層および特殊な集団の患者の使用法と投与量をできるだけ早く特定できれば、より広く多様な患者グループを主要な研究に含めることができ、被験者募集の難易度を軽減することが可能になる。

4、 主要な臨床試験のサンプルサイズ

原則として、希少疾病用医薬品の主要な研究デザインのサンプルサイズは、統計的相関の原則に従って、主要エンドポイントに関する統計的仮定に基づいて決定する必要がある。

希少疾病患者の臨床症状と生理学的状態には大きな違いがあり、主要な研究に幅広い患者を含めることで研究集団の変動性がさらに高まる可能性がある。そのため、敏感な主要エンドポイントを選択し、より柔軟な試験デザインを採用することが、サンプルサイズを減らすことに役立つ。

五、 安全性評価要求事項

慢性疾患の特徴があり、長期治療が必要な希少疾病の治療については、原則としてICH E1の要件に従わなければならない。希少疾病は患者数が少なく、安全性データには、非希少疾病集団からの他のデータも含めることができる。希少疾病の治療にのみ使用されることが期待され、明確な目標と作用機序がある薬剤（代替療法）については、患者の利益とリスクの評価に基づいて、暴露要件が軽減される可能性があり、申請者は規制当局との事前の連絡を推奨する。

一般に、希少疾病の臨床試験で蓄積されるデータは非常に限られているため、市販後の安全性データの収集は非常に重要である。その中で、ファーマコビジランスシステムを確立し、市販前に製品および疾患の特性と組み合わせて市販後の医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan、RMP）^[10]を改善しながら、RMPを厳密に実施し、市販後に継続的に改善する必要がある。

六、 コミュニケーション

希少疾病には、幅広い治療領域を含む多くの種類があり、その症状や進行は大きく異なっている。同時に、疾病の自然史の理解が限られていること、関連する臨床開発の経験と参考文献が不足していること、患者数が限られていること、および臨床試験の対象者が子供を含むことが多いという事実と直面しているため、単一のガイドラインによって希少疾病用医薬品の開発で遭遇するさまざまな問題をカバーすることは困難である。規制当局は、希少疾病用医薬品の開発における重要な技術的問題について、随時申請者がコミュニケーションの申請を行い、希少疾病の臨床試験の研究開発の効率と成功率を共に改善するために、開発で直面する課題に対して、可能性のある解決策について話し合うことを推奨する。コミュニケーションには、希少疾病の治療のための新しい分子エンティティと、市販製品の希少疾病関連の適応症の拡大の両方が含まれる。コミュニケーションには以下を含むが、必ずしもこれらに限定されるとは限らない。

- 柔軟かつ効率的な臨床試験デザイン
- 革新的な臨床エンドポイント/代替エンドポイントの使用
- 合理的な安全性患者データセット
- 臨床試験データの外挿（海外データに基づく中国の患者集団への外挿を含む）
- リアルワールドデータの活用
- 販売後のデータ収集
- 販売後リスク管理計画

申請者は、臨床試験の設計および実施中に規制当局とのコミュニケーションも強化することを推奨する。

七、 まとめ

希少疾病の発生率/有病率は極めて低く、疾患は複雑で診断が困難である。希少疾病の患者数が限られているため、臨床試験の実施が困難であり、これらの要因により、希少疾病用医薬品の臨床開発はさまざまな課題に直面している。ただし、希少疾病用医薬品の研究開発は依然として科学に基づくべきであり、高度な科学的手法によって研究デザインを「合理化」することはできるが、科学的基準を下げることを犠牲にしてまで研究開発プロセスを「簡素化」することはできない。希少疾病用医薬品の研究開発は、一般的な医薬品の研究開発ルールに従うだけでなく、希少疾病の特徴を緊密に組み合わせ、より科学的かつ高度な研究手法を模索して研究開発の効率を高める必要がある。

希少疾病の多様性により、このガイドラインがすべての希少疾病用医薬品の開発要件をカバーすることは困難である。このガイドラインの目的は、希少疾病の研究開発に一般的な適用できる技術的ガイダンスを提供することである。カバーされていない問題については、申請者は規制当局と積極的に連絡を取ることが奨励されている。

八、参考文献

- [1]. 国家医薬品监督管理局による「希少疾病の予防と治療用の医療機器の登録審査に関するガイドライン」の公布に関する通達（2018年第101号）. http://www.gov.cn/xinwen/2018-10/19/content_5332326.htm.
- [2]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センター、小児集団における医薬品の臨床試験に関する技術ガイドライン（2016）. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- [3]. [張鳳琴、孫濤、王海学など、新薬の最初のヒト用量の設計に関する技術的考察[J]. 中国新薬雑誌、2020、29（13）：1456-1463.
- [4]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センターによる「モデル誘導医薬品の研究開発に関する技術ガイドライン」の公布に関する通達（2020年第59号）
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/23b634adf79ecd4616bb91bcd66815f0>.
- [5]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センターによる「医薬品臨床試験の非劣性設計に関するガイドライン」の公布に関する通達（2020年第17号）
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/322593ac8e690e63730fc63acd1ecba4>.
- [6]. 国家医薬品监督管理局による「医薬品開発とレビューをサポートするためのリアルワールドエビデンスに関するガイドライン（試行）」の公布に関する通達(2020年第1号) <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/gtg/qtggtg/20200107151901190.html>.
- [7]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センターによる「小児用医薬品の開発とレビューをサポートするためのリアルワールドデータ研究に関する技術ガイドライン（試行）」の公布に関する通達（2020年第22号）. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b>.
- [8]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センターによる「リアルワールドエビデンス作成に用いられる実世界データに関するガイドライン（試行）」の公布に関する通達（2021年第27号）
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.
- [9]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センター、「医薬品臨床研究における患者報告アウトカムの適用に関するガイドライン（意見募集用原稿）」,
<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.
- [10]. 国家医薬品监督管理局医薬品審査センター、リスク分析および管理計画の作成に関するガイドライン（意見募集用原稿）. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81793076ad0771061c5637b03159d474>.