

希少疾患臨床試験における信頼分布アプローチの検討

希少疾患は約7,000種類以上が特定され、世界で約3億人の患者がいると推定される一方で、既知の希少疾患の約95%にはFDA承認の治療が存在しないとされる。希少疾患領域では、患者数の少なさに起因する症例集積の困難さから、限られた被験者数・期間・資源の下で承認に耐え得る信頼性の高いエビデンスをいかに提供するかが本質的課題である。こうした制約は、欧米で承認された医薬品が日本で開発が予定されていない「ドラッグロス」にもつながりうるとされ、厚労省調査では2022年末時点での国内未承認143品目のうち、開発未着手が86品目(60.1%)を占め、未着手86品目の内訳としてオーファンドラッグが約半数(40品目)を占めている。

頻度論的アプローチは、試験で得られたデータから試験治療の効果を推定し不確実性を評価する枠組みとして標準的である。しかしながら、希少疾患では症例集積の制約により、従来の固定サンプルデザインに基づく推論が現実的でない場合が少なくない。この課題に対して、外部対照やヒストリカルデータの活用、ベイズ流の枠組みなど、多様な統計的アプローチが議論されているが、外部対照は測定系・対象集団・時代背景の差異などに起因する交換可能性を保証しにくく、またベイズ流アプローチは既存情報と試験データの統合に利点がある一方で、事前分布の設定・正当化や頑健性評価が必要であり、実装上のハードルが存在する。

以上を踏まえ、本研究では従来の枠組みに加えて信頼分布(confidence distribution)に着目する。信頼分布は事前分布を必須とせず、頻度論的推論と整合的にパラメータの不確実性を「分布」として表現できるため、ベイズ統計に類似した分布による解釈を事前分布なしで与える。本抄読会では、希少疾患領域における臨床試験の制約と統計学的課題を概観した上で、課題研究としての検討方針を述べ、最後に信頼分布を用いた単群試験の方法論研究(Heimannら, 2025)を紹介する。

参考文献

- Beckman RA, Antonijevic Z, Ghadessi M, Xu H, Chen C, Liu Y, Tang R. Innovations in Clinical Development in Rare Diseases of Children and Adults: Small Populations and/or Small Patients. *Paediatr Drugs*. 2022 Nov;24(6):657-669.
- Heimann G, Jacko P, Parke T. Using Confidence Distributions in Final and Interim Analyses for Single-Arm Studies or Platform Trials Consisting of Single-Arm Studies. *Stat Med*. 2025 Sep;44(20-22):e70251.