

希少疾患用医薬品の開発における疾病の自然史研究に関するガイドライン

2023年7月

目次

一、背景.....	1
二、疾病の自然史研究の定義.....	2
三、疾病の自然史研究の応用.....	3
(一) 特殊患者集団の特定.....	3
(二) 研究設計への貢献.....	3
(三) バイオマーカーの同定と開発.....	4
(四) 臨床アウトカム評価ツールの評価と確立.....	4
(五) 外部コントロールデータとして.....	5
(六) その他の適用シナリオ.....	7
四、疾病の自然史研究の種類.....	8
(一) 後ろ向きコホート研究.....	9
(二) 前向きコホート研究.....	11
(三) 両方向のコホート研究.....	12
(四) 横断的研究.....	13
五、疾病の自然史研究の実施.....	14
(一) 早期の計画と実施.....	14
(二) 患者集団の参加を奨励する.....	15
(三) データの収集.....	15
(四) 研究対象の保護.....	16
六、参考文献.....	16

一、背景

疾病の自然史とは、介入なしに、発症から進行、安定、治癒、あるいは悪化まで、個体の死亡又は永続的な機能喪失を引き起こす疾患の予後と転帰プロセスを指す。疾病の自然史に関する詳細な研究と全面的な理解は、人間が疾病を認識し、疾病の診断、治療及び医薬品を研究・開発するための基礎である。希少疾患は、その罹患率や有病率が極めて低いこと、臨床医による疾患に関する知識が一般的に不足していること、希少疾患の自然史研究を実施する上で多くの困難があることなどから、我が国の多くの種類の希少疾患の自然史研究に関する信頼できるデータが不足している。近年、希少疾患の治療薬の開発・研究に対する製薬業界の熱意が高まっているため、希少疾患の疾病自然史の研究は特に重要である。中国では、いくつかの希少疾患の病歴情報を得るための患者登録データベースが構築されているが、既存の希少疾患の患者登録データベース自体の限界により、疾病の自然史に関する利用可能で信頼できる情報はまだ非常に限られている。

希少疾患治療薬の研究・開発を促進するため、米国FDAは2019年に「希少疾患：医薬品開発のための自然史研究」ガイドラインを公表し、意見募集原稿^[1]を求めているが、中国では現在、関連するガイドラインは存在しない。中国における希少疾患の自然史研究を推進し、標準化するために、本ガイドラインを作成する。本ガイドラインは、中国における希少疾患研究の現状に合わせ、中国の国情に即した希少疾患治療薬の開発において、疾病の自然史研究についての考察要点を提案することを目的とする。

本ガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識のみを表しており、科学的研究の進歩に伴い、関連する内容は継続的に改善及び更新される。本ガイドラインを適用する際には、薬物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）及び国内外で発行されているその他の関連ガイドラインも参照してください。

二、疾病の自然史研究の定義

疾病の自然史研究とは、疾病の進行や転帰を含め、疾病の理解を深めるためにあらかじめ設計された観察研究である。その目的は、疾病の進行と転帰に関連する人口統計学的、遺伝的、環境的及びその他の要因（例えば、治療方法、併用薬など）を特定することである。疾病の自然史研究における患者は、現在の標準的治療及び/又は併存疾患に対する治療を受けている可能性があり、患者の臨床症状の一部を変化させる可能性のある介入、あるいは疾患の経過に影響を及ぼす可能性のある介入も、研究の要素として含めるべきである。

疾病の自然史研究は、事前の計画を重視し、疾病の発生と転帰に関する重要な情報を系統的に提供するために、患者の疾病の経過に関するデータの的を絞った収集を必要とする。

疾病登録システムは、疾病の自然史研究のためのデータを得るための一般的なプラットフォームであるが、両者は完全に同等ではない。よく設計された疾病の自然史研究は、信頼できる疾病登録システムを通じて効果的に実施することができ、逆に、よく実施された疾病の自然史研究は、登録システムからのデータの質を向上させるのに役立つ。

三、疾病の自然史研究の応用

疾病の自然史研究は、医療現場で広く利用されており、とりわけ臨床診断や治療プロトコルの開発や最適化のための重要な基礎となっている。医薬品研究開発の面では、疾病の自然史研究は、疾病発生の全過程を包括的かつ深く理解するのに役立ち、疾病発生における敏感で重要な変化因子を正確に特定し、新薬研究開発のすべての段階とプロセスにおいて重要な役割を果たす。

(一) 特殊患者集団の特定

同じ希少疾患と診断された患者集団でも、遺伝子型及び/又は表現型に大きな不均一性がある場合がある。例えば、異なる表現型は異なる器官の病変として現れたり、悪化の程度や速度が異なったりする。広範な患者集団のデータを収集することにより、疾病の自然史研究は、疾病の進行を予測したり、それ自体が臨床的に重要である特定の事象や検出可能な検査マーカー（画像診断などを含む）の変化を同定したり、疾病の様々な遺伝子型や表現型についての洞察を得たり、患者の転帰に影響を与える因子についての知識を得るのに役立つ。従って、この疾病について十分に設計された自然史研究は、特定の潜在的な受益者集団を特定すると同時に、疾患の進行、悪化の程度、最終的な予後に応じて臨床治療の必要性の緊急性を判断し、研究集団の優先順位付けを計画し、科学的かつ合理的な全体的研究開発戦略を策定するのに役立つ。

(二) 研究設計への貢献

ベネフィットが期待される患者集団を特定し、さらに症状、徴候、臨床検査（画像診断などを含む）の変化を特定し、進行パターン（侵された臓器、侵された臓器の数、侵された程度の等級付けなど）を理解することを基礎として、上記の情報は、臨床試験実施計画書における選択・除外基準、介入フェーズ、試験期間、試験のエンドポイント、追跡データの収集時期などを合理的に選択するための重要な指針となる。

同時に、探索的治療に対する反応性の予測因子として、疾患進行を示唆するいくつかの重要な予測因子を同定することにより、早期の有効性評価と用量選択の感度を向上させるために使用される。

(三) バイオマーカーの同定と開発

バイオマーカーは一般に、客観的に測定及び評価でき、生理学的又は病理学的プロセスを反映し、暴露又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^[2]を指す。

疾病の自然史研究は、医薬品開発プロセスにおける疾患診断、疾患経過のモニタリング、治療反応性の予測のためのバイオマーカーの同定や開発の指導に役立ち、又は患者に対する薬物選択や薬物投与量選択の指導に役立つ。さらに、疾病の自然史研究によって同定されたバイオマーカーの中には、有効性が確認されれば、臨床試験におけるエンドポイントや代替エンドポイントとして機能するものもある。

(四) 臨床アウトカム評価ツールの評価と確立

臨床アウトカム評価 (Clinical outcome assessment: COA) は、個人の感情、機能、疾患の進行、生存状況を記述又は反映するための重要なツールである。臨床アウトカム評価は、薬物の臨床ベネフィット (有効性と安全性を含む) を評価するために臨床試験中に使用することができる。通常、臨床アウトカム評価には以下の4種類がある：

- 臨床家報告アウトカム
- 観察者報告アウトカム (介護者が報告した臨床アウトカムなど)
- 患者報告アウトカム
- パフォーマンスアウトカム (記憶テストや移動テストの結果)

果など)

疾病の自然史研究は、新しい臨床効果評価ツールの開発や既存の評価ツールの精度評価に役立つ。

(五) 外部コントロールデータとして

よく設計され、実施された無作為化比較臨床試験は、特定の患者集団に使用された場合、薬物のベネフィットがリスクを上回ることを証明するためのゴールドスタンダードであり続けている。しかし、希少疾患の医薬品開発における困難のひとつは、被験者の数が少ないことであり、そのためにサンプル数の多い比較試験を実施することが困難である。さらに、有効な治療法がない希少疾患の場合、治験責任医師が被験者に有効な可能性のある治療法を受ける機会を増やしたいと考える場合、臨床試験期間中にプラセボ比較試験を実施することは現実的ではない。従って、疾病の自然史研究から得られたデータは、希少疾患治療薬の開発において薬効を評価するための外部コントロールデータとして用いることができる^[117]。

外部コントロールデータは以下の2種類に分類される：

(1) ヒストリカルコントロールデータとしても知られる非並行外部コントロールデータは、過去の臨床試験で得られた対照薬群（プラセボ群など）や自然史研究から得ることができる。

(2) 並行外部コントロールデータ、すなわち臨床試験において試験群と同時に収集された対照群のデータ。

場合によっては、ヒストリカルコントロールを外部コントロールデータの一形態として使用することもある。ヒストリカルコントロールの患者が薬物臨床試験に参加し、より比較可能な情報を提供するために、そのような患者からのデータを自身のコントロールの一部として使用することもある。ただし、ヒストリカルコントロールは制御不能なバイアスの影響を受ける可能性があり、治験薬の有効性を証明する外部コントロールデータとしての信頼

性に限界がある。しかし、疾患の経過が予測可能な場合には、疾病の自然史研究によって疾病の進行過程を特徴づけることができる（例えば、希少疾患の中には、介入なしに自然に改善・寛解しないものもある）ため、試験設計におけるベースラインデータや経時的な疾患の悪化に関するデータを得ることができる。さらに、場合によっては、疾病の自然史研究の結果が未治療疾患の発症に関するデータを提供し、治験薬の有効性を実証するための外部コントロールとして使用されることもある。

薬物の有効性を評価するために外部コントロールを用いることが提案されている場合、以下の点について十分に考慮しなければならない。この治療によるベネフィットの改善の程度が、潜在的なバイアスや既知の進行変動性を有意に上回るかどうか。有効性の評価が客観的に測定でき、患者や治験責任医師の主観的要因や試験集団の選択に影響されないかどうか。治療とその有効性の間に強い時間的相関があるかどうか。薬物の薬力学的機序が非臨床研究において既に十分に確立されているかどうか。試験の外部コントロールとして使用するために上記の条件が満たされている場合、予後判定に影響する重要な要素（疾患の重症度、罹病期間、前治療、転帰に影響する可能性のあるその他の因子、転帰発現までの期間など）に関して、外部コントロール群と試験群との比較可能性にも注意を払うべきである。

ランダム化がないと十分に認識されないベースラインの違いは予後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、選択バイアスで焦点を当てる必要がある。データ選択バイアスには以下が含まれるが（これらに限定されない）：患者の主要な機能が評価されていない、又は評価方法の進化により結果の比較可能性が欠如している（例えば、疾患の定義、診断技術と安全性モニタリングの方法などが大きく変化している）；治療基準が変化している可能；データ収集の間隔と品質には一貫性と比較可能性がない。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、そのデータは薬物開発を支援し、監督管理機構の意思決定を支援するためには適用できない。

疾病の自然史研究を外部対照研究として用いる場合、その研究デザインはリアルワールド研究の関連ガイドラインに従うことができる^[3,4]。

(六) その他の適用シナリオ

疾病の自然史研究を計画し、組織化し、実施することの役割は、薬物開発における利用に限られない。標準化された研究の実施を通じて、疾病の自然史研究は医療チームの疾患に対する理解を向上させる；医療従事者や治験責任医師が患者との良好なコミュニケーションを確立し、希少疾患の診断を支援し、新薬の臨床試験への登録を加速させる；患者が現在の治療標準や臨床実践を理解することを促進し、医療従事者又は薬物開発者が患者のニーズを理解し、臨床管理能力を継続的に改善・向上させることができる。

更に、疾病の自然史研究は、人口統計学的、疾病の有病率などの疫学データ、疾患の特徴を提供し、疾病の進行を補助的なモニタリングし、疾病負担（直接的及び/又は間接的な医療費用を含む）を定量化することができ、これは、革新的な医薬品を幅広い患者に利用しやすくするために、薬物開発を成功した後に医療セキュリティシステムに組み込むための測定基準を提供し、革新的医薬品を患者のアクセシビリティを向上させる。

希少疾病の自然史データを医薬品開発に役立てようと計画している場合、申請者は開発戦略について話し合いことが奨励される。

四、疾病の自然史研究の種類

観察研究デザインは、コホート研究、症例対照研究、及び横断的研究に大きく分けられる。コホート研究は、一般的に縦データを収集し、介入又は暴露、その他の要因がアウトカムに及ぼす影響を分析するもので、原因から結果への外挿のプロセスであり、疾病の自然史研究における主な研究タイプである。症例対照研究は、原因から結果への外挿のプロセスであり、疾病の自然史研究における対照の選択が不十分であるため、ほとんど用いられない。

コホート研究は、特定の集団を、要因に曝露しているか否か、又は曝露の程度によってサブグループに分け、2つ又は以上のグループ集団で疾患のアウトカムを追跡調査し、グループ間のアウトカムの発生率の差を比較することで、影響の要因とアウトカムの間に関連性があるか否か、またその関連性の強さを判断する。

横断的研究と比べて、コホート研究はいくつかの時点でコホート内ですべての患者のデータを収集する。コホート疾病の自然史研究は、一般に、疾患の発症、進行、転帰に関するより豊富、包括的な情報を提供し、より価値の疾病の自然史研究である。コホート研究は、患者は未治療である場合の疾患関連指標が時間の経過とともに変化する情報を提供できる。更に、コホート研究は、疾患の表現型やサブグループの多様性をよりよく描き出したり、区別したりすることができ、希少疾患の予後要因が確認するのに役立つ。

コホート研究の主の制限は、横断的研究よりも長い研究期間が必要、より集中的で豊富なリソースを必要とすることである；また、コホート研究では、患者がベネフィットを得られず、その結果、コンプライアンスの悪化/患者の脱落に起因するデータの欠落を考慮する必要がある。

コホート研究は、後ろ向きコホート研究、前向きコホート研究、及び後ろ・前向きコホート研究に分けられる。

(一) 後ろ向きコホート研究

後ろ向きコホート研究は、治験責任医師が明確な研究目的に基づいて、厳密な研究プロトコルをデザイン、研究既存の臨床縦断的観察データ（一般に電子カルテシステム、健康保険データベース、患者登録システムなどから得られる）を収集し、統計分析を通じて、最終的に結論を導く臨床研究の種類である。

後ろ向き研究は、発表された科学文献、疾患の診療に関する専門家の意見や経験、その他の情報源からの情報によって疾患に関する情報を得ることもできるし、直接に患者からデータを収集することもできる。

後ろ向き疾病の自然史研究には、以下のような制限があることに注意する必要がある。

- 評価方法は時間の経過とともに変化し、過去のデータと現在の患者の転帰との比較可能性が欠如する；
- 診断基準は時間によって変化し、又は診断精度はヘルス技術の進歩に伴って向上することで、異なる期間の診断結果に偏りが生じている；
- 研究に必要なデータは収集も記録もされていない；
- さまざまな時点で、又は異なる経路で収集されたデータは、記録されたデータは評価方法又はデータの質の違いにより、また観察指標自体の変化により、現在の患者が治療を受けている場合と比較可能性がない；
- 医学用語の変更や、異なる医療機関間で使用される用語の不一致による評価や分析の誤り；
- 特定の医療機関から提供された過去のデータには、患者選

択バイアスがある可能性がある（例えば、疾病の自然史研究には疾病の重症度の患者のみが含まれる）；

- 患者の医療記録や過去の経過から得られる情報だけでは、疾病の発症・進行を理解するには不十分な場合がある；
- 特定のデータベースから既存の患者データを使用する場合、データベースに最も長い期間登録されている患者の情報が過剰に利用される可能性があるが、記録されたばかりの患者のデータは利用されない可能性がある。その結果、疾患選択バイアスが生じる。^[5]；
- 医学文献に関する公表の疾病の自然史研究は、より重度な症状、又は治療アウトカムの良好な患者など、希少疾患の患者集団に焦点を当てており、そのため、文献研究は疾患の完全な特徴を反映しておらず、疾病の自然史研究を適切な代替とはならない；医学文献に関する公表の疾病の自然史研究のデータは医薬品の研究・開発の参考情報として、その質と潜在的な選択バイアスを適切に評価される必要がある；
- 後ろ向き疾病の自然史研究は、患者が選択基準、又は研究選択の開始日と締め切り日によってバイアスが生じる。

上記の要因により、疾患に関する情報を収集する不完全で、得られた情報の代表性と信頼性に影響を与える可能性がある。

後ろ向き研究には限界があるが、既存のデータを利用するため、実施や進展が早い可能性がある。中国では、ほとんどの希少疾患に関する十分な知識がないため、後ろ向き研究は、短い時間で希少疾患に関する知識の欠陥を補うことができる。さらに、後ろ向き研究は、その後の前向き研究を通じて、どのような欠落している情報の収集、分析と改善が必要かを明らかにするのに役立つ。

(二) 前向きコホート研究

前向きコホート研究とは、治験責任医師が明確な研究目的に基づき、厳密な研究プロトコルをデザイン、研究対象者の選択・除外基準や合理的な観察指標を決定し、臨床縦断的観察データを前向きに詳細に記録し、統計分析を通じて、最終的に結論を導く臨床研究の種類である。

前向き研究では、患者評価は事前に研究プロトコルデザインによって行う。プロトコルデザインはデータ収集の基準を決定する。前向き研究は、後ろ向き研究の多くの限界を解決できる、下記の通り：

- 病状や治療法を説明する際に、標準的、統一、最新の定義を用いる。そのようなデータを収集する際に、統一、事前に研究プロトコルで定義された医学用語を用いて。
- 診察室でのフォローアップや遠隔フォローアップを含め、継続的かつ計画的な医療フォローアップのスケジュールを確立する。
- 標準作業手順書や統一された評価基準を明確し、最新の診断基準を使用するように努め、又は現在の医療状況の変化をフォローアップして、情報収集の一貫性を確保する（例えば、同じ臨床アウトカムの評価方法を使用し、比較可能な指標を使用する）。
- 疾患の発症に関連する可能なデータ、及び患者の併用治療に関する情報を収集する。

前向き疾病の自然史研究の欠点は、通常、より長い研究期間と研究準備期間を必要とすることである。このような課題を軽減するために、リアルワールドエビデンスを利用すると/又は構造化された電子カルを最大限に活用し、工業界、学术界と患者組織の協力が奨励され、可能であれば、患者の負担を最小限とともに科学的価値を最大化する方法で、疾病の自然史データを作成する。

(三) 両方向のコホート研究

両方向のコホート研究とは、後ろ・前向きコホートとも呼ばれ、前向きコホート研究に基づいてデザインされ、後ろ向きコホート研究を収集しながら実施される研究である。このデザインの主なメリットは、既存のコホートデータを活用より、後ろ向きコホートで満たされない設定された最低観察期間のデータを補完し、前向きデザインによるコホートデータと組み合わせ、より大きなサンプルサイズ、より長い観察期間、より完全な縦断的データを持つ観察研究データを形成できることである。

両方向のコホート研究は、既存の医療記録、発表された科学文献、疾患の診療に関する専門家の意見や経験、その他の情報源からの情報によって疾患に関する情報を得ることを振り返る必要がある。既存の資料を振り返り、標準化された前向き追跡調査と組み合わせることで、異なる時点における疾患の臨床的特徴に関するデータを収集し、異なる時点における患者の症状と治療を記録する。そのため、両方向のコホート研究は、疾患の進行をシミュレートし予測することができる。

前向き研究と後ろ向き研究の組み合わせは、長所の相互補完を実現し、両方向のコホート研究、前向き研究と後ろ向き研究の両方の長所を兼ね備えている、下記の通り：

- 疾患、特に希少疾患に関する初期の認識をより迅速、効率的に得るのに役立つ、欠落している情報を前向き観察研究を実施することができる。
- 疾患の発生や進行に関するデータを十分に収集し、モデリングによって疾患の進行を予測し、より精度な治療決定を行うため最適な計画を見つける。
- データ収集、操作手順、評価基準を統一し、情報収集、診断と治療の一貫性を確保する。

もちろん、両方向のコホート研究は、過去の情報を保存するた

めの条件がある。後ろ向きに収集された情報の正確性を客観的に確認し、前向き追跡調査から得られた情報と基準が統一された必要がある。

(四) 横断的研究

横断的研究とは、ある特定の時点で、特定の集団に対して疾患又は健康状態及び関連し要因の分布に関する研究である。横断的研究のデータは、患者疾病の自然史の経過に関する縦データの中で、一時点又は短期における横データである。

希少疾患の医薬品開発における横断的研究の価値は、主に以下の反映される：

- 同時に測定され、異なる疾患の進行の患者によって疾患進行のプロセスを推測することができる。
- 疾患が急速に進行している場合に、治療の即効性という状況を説明することができる。

横断的研究は、既存の患者集団の状況を迅速かつ効果的に研究方法を提供するが、短い短期に収集されたデータでは、疾患の経過を十分に特徴付けることができない可能性がある。例えば、急速に進行する疾患の亜型には、疾患バイアスがあるため、その発生・発展特徴を十分に特徴付けることができない。

横断的データは臨床試験の外部対照として適切ではなくが、その後の試験デザインの基礎を提供することができる。

そのような研究は、それぞれ独自の制限や実施上の困難であり、効果的な観点から考えれば、異なる情報源からのデータを組み合わせることが検討される。例えば、既存の縦研究のデータに比較可能な横研究のデータを加えたり、後ろ向き研究のデータを前向き研究に統合したりするなどである。

五、疾病の自然史研究の実施

(一) 早期の計画と実施

疾病の自然史研究の開始点は、現在入手可能なすべてのデータの収集、組織と分析である。

疾病の自然史研究は、医薬品開発企業、治験責任医師又は患者団体などによって開始される。希少疾患の中には、早期に疾病の自然史研究（さらに実験的治療薬が開発される前に開始する）を開始することで、より長い期間を通じて、より多くの患者集団でデータを収集し、疾患をより深く理解することができる。

疾病の自然史研究は頻繁に未知の要因に直面したため、疾病の自然史研究の結果を待つために、医薬品開発を遅らせてはならない。しかし、疾病の自然史が希少疾患の医薬品開発に対して重要な価値を依然として注目する必要がある。疾病の自然史研究から得られるデータは、医薬品登録試験として有用な補足となる。

選択バイアスや出版バイアスの導入を避けるため、研究開発ユニットはできるだけ早く医薬品監督管理部門と研究目的やデータソースの実現可能性分析を行い、データソースの選択に対して合理的な論証を行うことが推奨される。

(二) 患者集団の参加を奨励する

疾病の自然史研究の実施プロセスにおいて、特定の疾患の患者団体に支援を求めを奨励し、患者集団の参加を奨励する。慎重に計画し希少疾病の自然史研究ことで、試験への参加による将来の患者集団を確定し、その後の募集を加速することができる。研究への継続的な患者の参加は、追跡調査データの堅牢性を保証し、患者の視点からの見解（例えば、如何に患者や家族の負担を軽減し、研究受容性を高めるなど）を提供することができる。さらに、研究から撤退し、又は参加しなかった研究対象にインタビューを行い、データの欠落を軽減し、研究の質を向上させるのに役立つ。独自の視点にため、患者の参加は研究のデザインと実施にも貢献する⁶⁾。

(三) データの収集

希少疾患の場合、疾病の自然史研究に参加する患者を見つけることは困難であるため、通常、複数の地域や研究センターの参加が必要となる。多地域・多人数で疾病の自然史研究を実施することが奨励され、特に国際的な多施設共同研究の医薬品については、多地域集団の疾病の自然史研究を通じて、異なる地域間の潜在的な格差の影響を評価することができる。多施設共同研究を開始する際には、研究センター間の一貫性を高める方策を奨励する。

疾病の自然史研究のデータは様々な方法で得ることができ、新しいデータ収集方法を含め、例えば、臨床アウトカム評価（clinical outcome assessment:COAs）のためのデータ収集に使用するデジタルモニタリングデバイス（他のデータ収集方法と併用）である。データは医師や医療機関から提供されることもあれば、患者自身やその家族から収集されることもある。便利性を高めることで、患者の研究へ参加を促進することができる。試験で被験者の便利性に注意を払うべきであり、更なる負担を最小限に抑える。したがって、地理的に分散・遠隔、その他の不便利な要因を持つ患者（例えば、後期ステージの患者）の場合、希少疾病の自然史研究における患者集団の代表性と多様性を高めるため、遠隔

サンプル収集、データ収集、及び/又は医学的判断の採用を考慮することができる。

実験室検査データ（画像検査なども含む）を収集する必要がある場合、各実験室はすべて適切な資格を有するべきである。変動性を減らすためには、異なる実験室間で一貫性のある比較を行うべきであり、サンプルを分析する独立した中央検査室の設置も考慮する。

中国人患者に使用される医薬品、その開発において、例えば、疾病の自然史研究が開始を計画されている場合、中国人患者の疾病の自然史の特徴のニーズを理解するために、通常、中国人患者を対象として実施することが推奨される；海外患者の疾病の自然史研究データを参照するか否かは、具体的な解決する臨床及び/又は監督・管理問題によって異なる。

（四） 研究対象の保護

疾病の自然史研究は、患者のプライバシーを完全に保護とデータの機密性を確保するために対応する措置を講じるべきである。データの応用の目的、利用範囲、データを利用する関係者、研究対象の権利などについては、研究対象又はその家族（保護者）に十分に伝え、インフォームドコンセントを取得し、又は一般的なインフォームドコンセントを取得し、又は免除（後ろ向き研究など）、リサーチプロトコルが倫理委員会によって承認され、対応するデータの収集と利用が法律・規制を遵守する必要がある。

六、 参考文献

[1]. US. Food and Drug Administration. Rare diseases: Natural History Studies for Drug Development (Draft Guidance for Industry). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>.

[2]. Biomarkers Definitions Working Group. Bethesda, Md. Biomarkers

and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2001, 69: 89-95.

[3]. 国家医薬品監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を生成するためのリアルワールド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>.

[4]. 「医薬品の実世界研究デザインならびにプロトコルのフレームに関するガイドライン（意見募集用原稿）」に関する意見公募の通達。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ea778658adc3d1ae3ffe3f1cc0522e5e>.

[5]. Delgado-Rodriguez M and Llorca J, 2004, Bias, *J Epidemiol Community Health* 58(8):635-641.

[6]. 「医薬品研究開発における患者参加を組織するための一般的な考慮事項に関するガイドライン（意見募集用原稿）」に関する意見公募の通達。

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2981a587ba89aa3368130ac1565fb04f>.

[7] EMA Guideline on clinical trials for small populations(2006).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf