

# 患者レジストリーデータを用い、臨床開発の 効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究

## - 新たな臨床研究デザインの開発 -

平成30年度 医薬品等規制調和・評価研究事業

### - 研究者所属機関 -

群馬大学、国立精神・神経医療研究センター、  
国立国際医療研究センター、国立成育医療研究センター、  
国立循環器病研究センター、国立長寿医療研究センター、  
国立がん研究センター、医薬品医療機器総合機構、  
名古屋大学、国立がん研究センター東病院、日本脳神経外科学会

## • はじめに

### 平成27年度厚生労働科学特別研究事業 武田班

#### 患者レジストリ（CIN）の6つの役割

- ① 市場調査
  - ② 治験実施可能性の調査
  - ③ 治験への患者リクルート
  - ④ 治験計画の作成
  - ⑤ 製造販売後調査、安全性対策
  - ⑥ 治験対照群としての活用
- } 継続して検討が必要

#### ⇒ AMED研究班

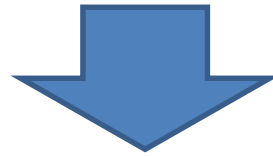
- 1) 横串班（武田班、国土班、および**当研究班**）
- 2) 縦串班 = 利活用班（医薬品3班、医療機器1班）

**当研究班：患者レジストリを利用した臨床開発の促進と効率化**



- 臨床開発での問題点 (RCTの限界)

希少疾患、医療機器、手術などの領域では、  
疾患の重篤性や対象患者数の限界のため、  
通常ランダム化比較試験の実施が困難なことが多い



- リアルワールド・データ（患者レジストリ）を利用した  
効率的な臨床開発の必要性

## ● 諸外国の動向

- ✓ 米国 “21st Century Cures” Legislation Dec. 13, 2016
- ✓ FDA 医療機器ガイダンス  
Guidance for industry: use of real-world evidence to support regulatory decisionmaking for medical devices; Silver Spring, MD: FDA, 2017
- ✓ EMA 承認後試験ガイダンス  
Scientific guidance on post-authorisation efficacy studies (draft, 31 January 2016)
- ✓ NEJM Pragmatic Trial の推奨  
Ford I, et al. Pragmatic trials. In Drazen JM, et al (edit.) The changing face of clinical trials. NEJM 2016; 375: 454-63.
- ✓ FDA, EMAにおける承認事例  
Hatswell AJ, et al. Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999-2014. BMJ Open 2016; 6:e011666.



## • 当研究班の目標

1. ランダム化比較試験の代替となる患者レジストリ  
を利用した臨床研究デザイン・解析法のレビュー・開発
2. 研究デザイン・解析法の応用可能性の検討および  
注意すべき統計的事項の提言作成
3. 承認申請の観点から信頼性基準の提言の提示

## ・ 2種類の Real World Data

- ✓ 医療記録データ(EHR)の二次的利用 (MID-NETなど)
- ✓ **患者レジストリ**(= 疾患レジ、患者コホート研究、CIN)

科学的・臨床的目的あるいは政策決定などを**目的として**、**観察研究の方法を使用し**、特定の疾患、状態または曝露などによって定義される集団における**特定のアウトカムを評価**するための、統一された仕方でデータを収集する体系的なシステム（研究班報告書 2019、US Agency for Healthcare Research and Quality 2010）

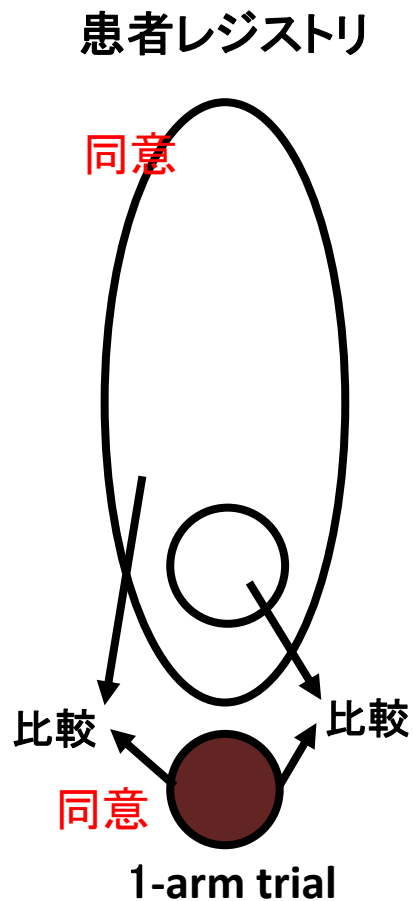
	EHR二次利用	患者レジ・データ
PMS・安全性	◎	○
臨床開発	×	◎



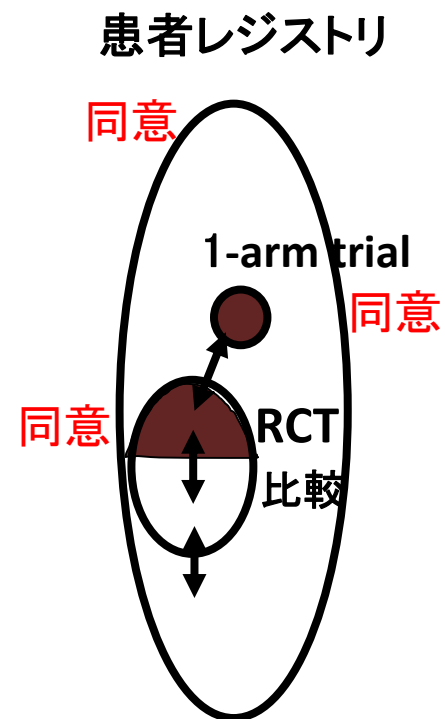
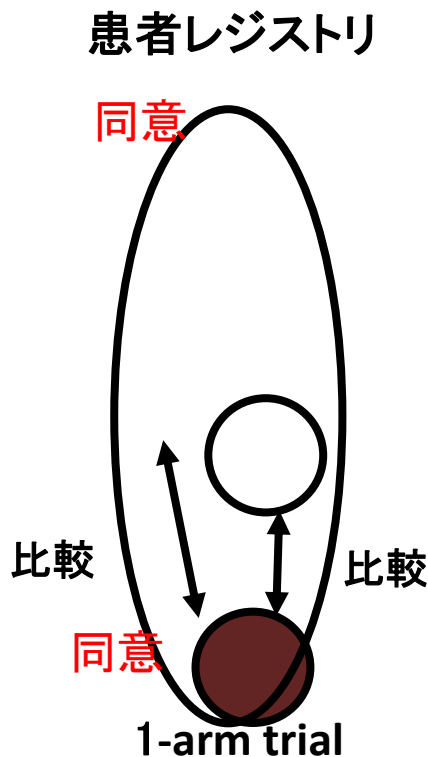
# 患者レジストリを利用した研究デザイン

治験対照群としての利用

患者レジストリ内 臨床試験



傾向スコア(PS)や操作変数(IV)の利用



≡ pragmatic trials

adaptive design, sequential design, Bayesian approachなどの利用も

## ● 患者レジストリ利用例

### 治験対照群としての利用

#### 例1. 嚢胞性線維症でのIvacaftor

嚢胞性線維症(常染色体劣性遺伝, 欧米では2500人に1人) 第Ⅲ相試験(N=189, 2010-2012)

Ivacaftor服用患者と、US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registryで**傾向スコア**でマッチした同時期のコントロール(N=886) (Sawicki GS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015)

### レジストリ内 単群試験

#### 例2. 脊柱管狭窄症の外科的減圧術での脊椎インプラントCoflex

スイス政府の患者レジストリ(SWISSpine)のCoflex使用例(N=56)と、ヨーロッパSpine学会患者レジストリ(Spine Tango)から**傾向スコア**でマッチしたコントロール(N=299) (Roder C, et al. Eur Spine J. 2015)

### レジストリ内 ランダム化比較試験

#### 例3. ACCESS 試験 (自傷行為での入院患者におけるケアのRCT)

Zelen変法 ; **2段階同意取得**が特徴、RCT割付以後に再度同意を取得。研究の中に、割付群ではない治療群が存在する。 (Hatcher S, et al. Trials, 2011)



## • 班研究の成果(1)

### 1. RCTの代替となる研究デザイン/解析法のレビュー

研究デザイン・解析法の系統的レビュー（投稿予定）

患者レジストリ応用事例の系統的レビュー（投稿予定）

レビューからの留意点、文献リスト（研究班報告書）

- 傾向スコアを利用した解析を進める上での留意点
- 操作変数推定法の適用可能性についての考察
- 交絡調整を行う手法の文献調査により見つかった文献リスト



# ● 班研究の成果(2)

## 2. 研究デザイン・解析法の応用可能性の検討と提言

### 「患者レジストリデータを利用する臨床開発における注意すべき統計学的事項（研究班報告書, 2019年3月）」

#### 1. 本報告書の背景と目的

#### 2. 臨床試験および医薬品・医療機器の臨床開発における外部データの活用

##### 2.1 臨床試験および医薬品・医療機器の臨床開発における外部データの活用の枠組み

##### 2.2 外部データの活用における懸念, 外部データの活用での考慮すべき事項

#### 3. 統計的方法

##### 3.1 傾向スコアに基づく方法（別添 報告書）

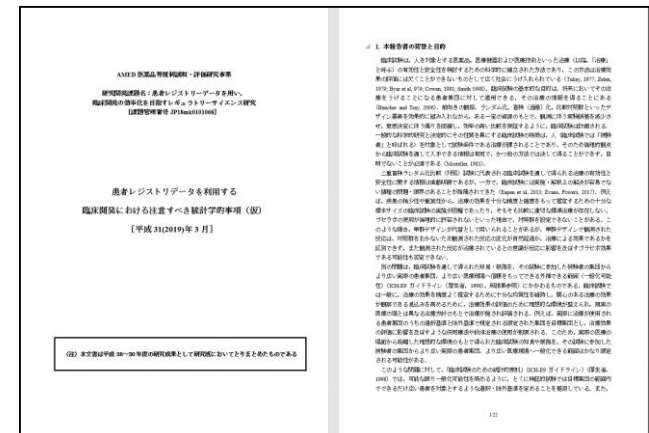
##### 3.2 操作変数法（別添 報告書）

##### 3.3 Bayes流接近法

#### 4. 要約

参考文献

用語の定義



## • 班研究の成果(3)

### 3. 承認申請の観点から信頼性基準の提言の提示

「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する提言  
(日本語版・英語版：研究班報告書, 2019年3月)」  
(学会誌にも投稿予定)

はじめに

1.目的

2.適用対象

3.データの信頼性の考え方

3.1一般的な承認申請資料等の信頼性の基準と確認プロセス

3.2 患者レジストリを承認申請資料等として活用する際の信頼性の基準と確認プロセス

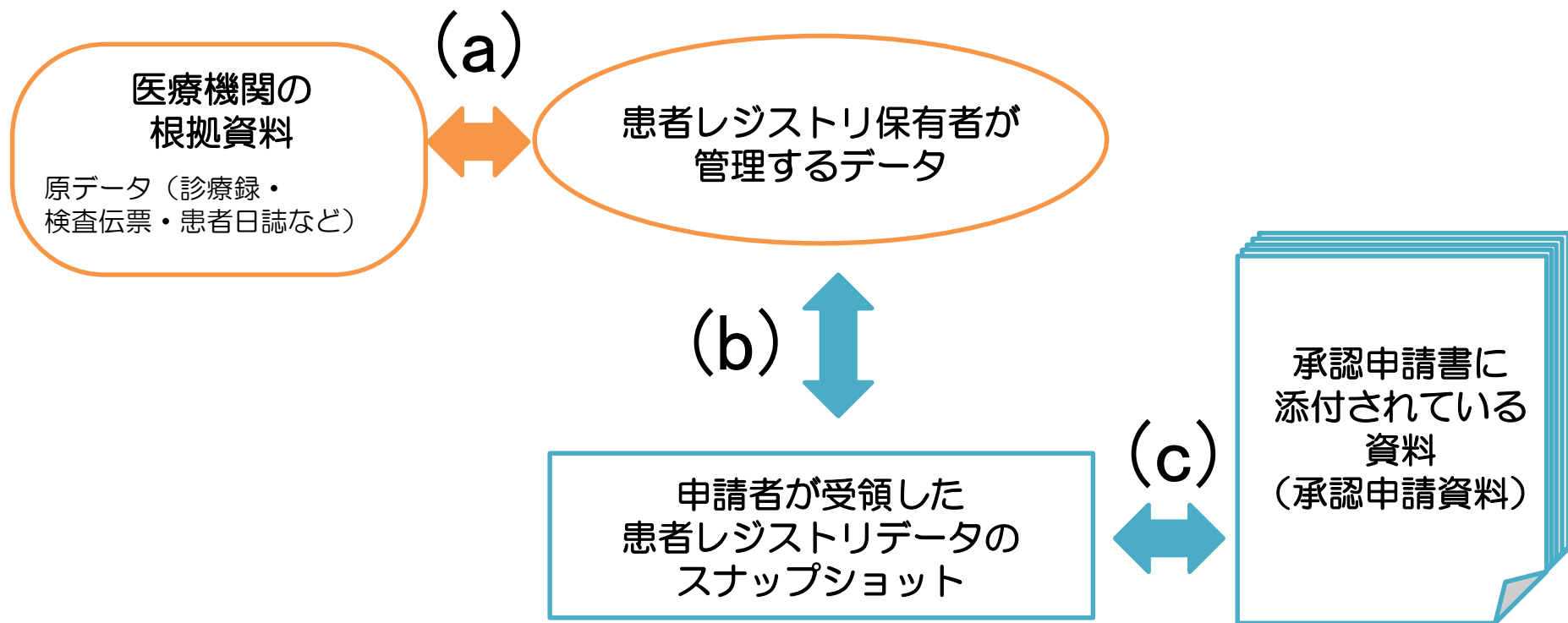
3.3 患者レジストリ活用方法と信頼性の確認プロセスの関係

3.4「希少疾病等の通常の治験等による開発が困難な領域における治験等の外部対照等  
(既存対照を含む)」としての活用を行う場合の信頼性の考え方

4.レジストリの設計・運用に関する事項：患者レジストリ保有者が備える手順書等の例（参考）

5.データの信頼性担保に関する留意事項（承認申請資料等に提示される情報がその目的に合致するものであることを、申請者が担保するために必要となる事項）

6.用語の定義



(a) 患者レジストリの設計・運用に関する事項  
(医療機関と患者レジストリ保有者との関係)

(b) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準  
で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項  
(患者レジストリ保有者と申請者との関係)

(c) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準  
で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項  
(申請者と承認申請資料等との関係)

## ● 信頼性担保の提言：経緯

### 柴田分担班が作成

- 研究班案（製販後・承認申請）の作成（H29.3）
- 産官学を対象とした公開シンポジウム（H28.8.28）
- パブリックコメント、海外機関コメントへの対応
- 一部（製販後部分）は、「製造販売後データベース調査における信頼性確保に関する留意点」（薬生薬審発 H30.2.21）に統合
- 最終文書（H31.3）は分担研究班の成果として報告書・学会誌



## •残された課題

1. 代替となる研究デザイン/解析法の実際応用  
事例の蓄積, 他データソースとの連結
2. 注意すべき統計学的事項の提言  
英文化および投稿
3. データの信頼性担保に関する提言  
品質マネジメントシステムのあり方に関する検討