

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29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) 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)

- ① 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、
- ② 一般領域でも、既に社会で利用している治療法では、
試験対象集団が現実社会と乖離するため、



- 通常のランダム化比較試験の実施が困難
- リアルワールド・データ(患者レジストリ)を利用した
臨床開発の必要性



● 当研究班の目標

- ✓ ランダム化比較試験の代替となる 患者レジストリデータを利用した臨床研究デザイン・解析法の開発
- ✓ 開発した研究デザイン・解析法の応用可能性の検討
および提言作成
- ✓ 承認審査の観点からの信頼性基準の考え方の提示

● 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.

• Real World での医療機器評価

▪ Medical Devices in the Real World

(Resnic FS, et al. N Engl J Med 2018; 378:595-597)

The recently passed 21st Century Cures Act provides guidance in balancing these competing priorities by directing the FDA to consider how best to use **real-world evidence (RWE)** for reasonable assurance of device safety and effectiveness while accelerating access to important new technologies. Health care delivery data, clinical registries, and other information is inherent in the treatment decisions we might wish to elucidate. For these reasons, **rigorous observational statistical methods** are required to mitigate the limitations of real-world data.

データ源: 電子診療データ、レポート、患者レジストリ

問題点: 信頼性(不一致)、不完全、バイアス

観察研究での厳密な統計学的手法が必要

・ 2種類の Real World Data

✓ 医療記録データの二次的利用 (MID-NET, NDBなど)

✓ 患者レジストリ(=患者コホート研究、CIN)

A patient registry is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes. (US Agency for Healthcare Research and Quality, 2010)

	EHR	患者レジストリ
PMS	◎	○
臨床開発	×	◎



• RCTの代替となる研究デザイン(例)

事例から考えられる比較のパターン

外部コントロールとして

レジストリ内臨床試験

患者レジストリ

患者レジストリ

患者レジストリ

患者レジストリ

患者レジストリ

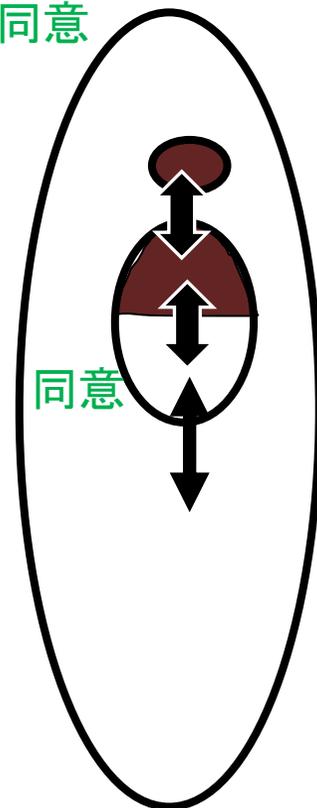
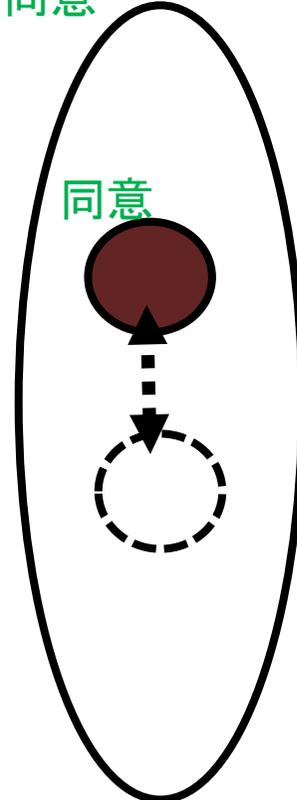
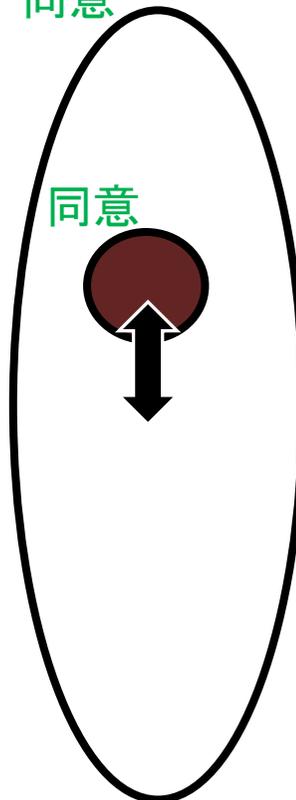
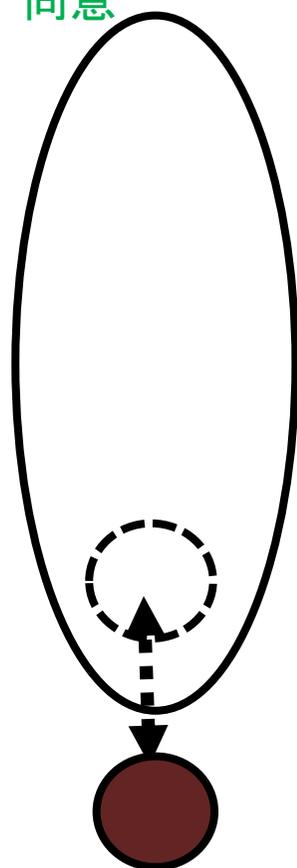
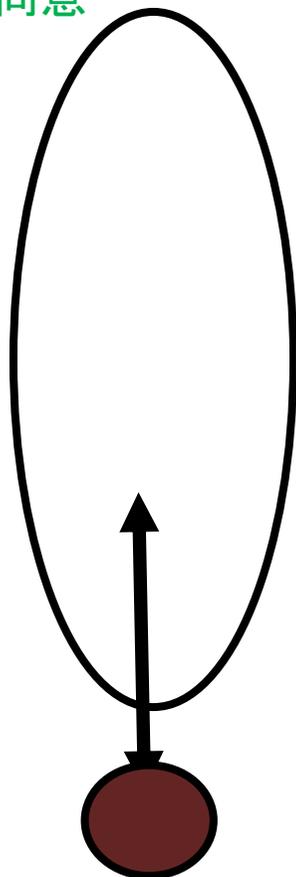
同意

同意

同意

同意

同意



● 進捗状況：研究デザイン、解析法の開発

- ✓ ランダム化比較試験の代替となる研究デザインの開発

各分担任班で実施

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）

- ✓ 開発した研究デザイン・解析法の応用可能性の検討

および提言作成

各分担任班で検討中、ガイダンス骨子の検討

• 研究デザイン・解析法のガイダンス(提言)

項目建て案 (H29.10.23 班会議、H29.12.12WG会議)

1. はじめに
2. 利活用に望まれる患者レジストリ・データ
(データ収集法、変数など)
3. 研究計画 (デザイン、例数設計、2段階同意など)
4. 研究の実施 (統計的モニタリングなど)
5. データ解析法
(傾向スコア、ベイジアン法、操作変数など)
6. まとめ

• 進捗状況：信頼性基準の考え方

柴田分担班が中心となり作成

- 研究班案(製販後・承認申請)の作成 (H28.3)
- 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
- 最終文書は分担研究班の成果として学会誌に投稿予定

●まとめ

- ✓ 臨床研究デザイン・解析法の開発
- ✓ 開発した研究デザイン・解析法の応用可能性の検討
および提言作成
- ✓ 承認審査の観点からの信頼性基準の考え方の提示
とも、順調に進捗している。

来年度(最終年度)には、「患者レジストリを利用した臨床研究
デザイン・解析法への提言」作成を行う。