

シンポジウム2 ●多施設レジストリーデータとベイズ統計

レジストリーデータは医薬品開発に活用できるか？

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 統計解析室

平川 晃 弘

医薬品開発の効率化を目指して、疾患レジストリーデータまたはコホートデータ（レジストリーデータ）の活用が注目されている。たとえば、レジストリーデータを用いて試験デザインを立案する、または被験薬の有効性および安全性を評価する際のヒストリカルデータとして利用すること等が考えられる。一部の製薬企業は、レジストリーデータを活用した製造販売後調査を実施している。また、日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development: AMED）は、疾患登録システムを活用した臨床研究・医師主導治験を推進する事業を開始している。このように、レジストリーデータの活用に向けた取組みはすでに始まっており、同時に新たな活用方法も模索されている。本稿では、医薬品開発に利用された、または利用される予定である3つのレジストリーデータを、その活用方法とともに紹介する。また、各レジストリーデータを利用する際に生じる課題についても考察する。

1 レジストリーデータ

1) 軽度認知機能障害患者を対象とした MCI レジストリー

AMEDの認知症研究開発事業として、適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の患者らの全国的な情報登録・追跡を行う研究が2015年（平成27年）から開始された。当該事業においては、認知症の前段階である軽度認知機能障害患者（mild cognitive impairment: MCI）を対象としたレジストリーが構築

される予定である（目標症例数：1500例）。認知症やMCIよりもさらに前の前臨床疾患の段階から症例を追跡することで、治験に適した患者集団を効率的に同定できると期待されている。症例登録が順調に進み、かつ収集データの質を一定の水準で管理し続けることができれば、将来的にはレジストリー内ランダム化比較試験の実施も可能になると考えられる。

2) 筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした JaCALS

Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) では、日本におけるALS患者の自然歴の把握、病態・病気の原因解明の一助となる遺伝子解析、新規治療法開発につながる遺伝子バンクの構築などを目指し、厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業神経変性疾患に関する調査研究班（神経変性班）および厚生労働省精神・神経疾患研究委託費による研究班関連施設において症例の集積が行われている。現在、1000人以上のALS患者が登録され、約3ヵ月に1回の頻度で、電話調査によりデータが収集されている。当該調査のなかで、ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) (0~48点) とよばれる重症度スケールのデータが収集されている。ALSFRS-Rは、治験の主要評価項目として頻用されている。2015年、「ラジカット®注30mg」、「ラジカット®点滴静注バッグ30mg」（一般名：エダラボン）が、ALSの機能障害の進行抑制に対する効能・効果を取得した。本薬剤の治験ではALSFRS-Rの変化量が主要

評価項目として評価された。製造販売後調査では、死亡または永続的人工換気導入までの時間を評価することとされ、その統計学的評価に必要な症例数がJaCALS データに基づいて算出されている。また、JaCALS データとの比較を目的に調査期間が定められている。

3) 造血幹細胞移植領域における TRUMP

一般社団法人日本造血細胞移植データセンターでは、移植登録一元管理プログラム (Transplant Registry Unified Management Program: TRUMP) を管理・運用している。造血幹細胞移植領域においては、選択可能なドナー・幹細胞は “by chance” であることが多いため、ランダム化研究が困難な疾患領域である。このような背景のもと、TRUMP データは、国際的にも高く評価されており、これまでの移植医療の発展に大きく寄与している。わが国においても、間葉系幹細胞を利用した再生医療等製品 (テムセル[®] HS 注) の全例調査に活用されている。ほかに、多くの薬剤の適用拡大や製造販売後調査に利用された実績がある。

2 ベイズ統計の活用

レジストリーデータは、治験や臨床試験のデザインを効率化することもできる。たとえば、ある希少がんの医師主導治験を考える。希少疾患であるため、一般的には、主要評価項目を奏効率とした、少数例の単群試験として実施することになる。目標症例数は、閾値奏効率と期待奏効率を指定して、有意水準両側 5%、検出力 80% を満たすように算出され

る。閾値および期待奏効率は、文献などの既存情報から推定することになるが、その妥当性 (確からしさ) の評価は困難である。一方で、レジストリーデータを利用できれば、閾値および期待奏効率の分布 (平均とばらつき) を算出することができ、その確からしさを定量的に評価することができる。このことを、統計学的観点から整理すると、レジストリーデータは事前情報 (事前分布) としてとらえることができ、ベイズ流デザインの立案に活用することができる。精度の高い事前情報を利用できれば、ベイズ流デザインの利用も選択肢のひとつとなり、医薬品開発の効率化につながると考えられる。

ま と め

レジストリーデータの本格的な活用には、解決すべき課題が数多くある。MCI レジストリーにおいては、前臨床疾患の参加者を継続的に追跡することが困難かもしれない。JaCALS においては、比較対照群としての要件を満たしているか十分に検証する必要がある。TRUMP については、1 例あたり 800 項目ものデータを収集するため、欠測値への対処が課題となっている。また、いずれのレジストリーについても言えることであるが、治験や臨床研究に直接的に利用する際には、レジストリーデータの質が一定水準に担保されている必要がある。治験と同水準での質管理は困難であると思われるため、レジストリーデータの使途に応じた継続可能な質管理の方法を模索するのがよいかもしれない。