

シンポジウム2 ●データベース/レジストリ研究, データシェアリングの現状と課題

～これからの臨床研究開発・製造販売後安全性監視のあり方を考える！～

3 日本神経精神薬理学会の産学官連携活動におけるデータシェアリングの試み

田辺三菱製薬株式会社 育薬本部 プロジェクトマネジメント部

森尾保徳

1 日本神経精神薬理学会が提唱するデータシェアリングのプロトタイプ案

ほとんどの精神疾患がその症状に基づき診断され、病態を表すバイオマーカーのような客観的指標が存在しないことが多い。したがって、治験に組み入れられる患者集団はさまざまな背景をもつこととなり、その結果あらかじめ設定した目標を達成できない治験が散見される。生物学的に異種性のある患者集団を分割し、薬効評価にふさわしい集団を特定する必要性を企業は以前から認識していた。しかし、一企業のデータだけでは症例数が少なく、実薬やプラセボに対する反応性を規定する因子を特定することは限界があった。

日本神経精神薬理学会は、このような状況に懸念を抱き、産官学が競争前に連携し新薬の研究・開発を支援する場として、Public Private Partnerships (PPPs) のTaskforce (TF) 活動を立ち上げた¹⁾。この活動から、企業とアカデミアが協奏し、複数の臨床試験データを統合して解析する症例レベルでのデータシェアリングが提唱された。この取り組みは、生物学的に異種性のある患者集団を層別化し、実薬反応性やプラセボ反応性を規定する因子を特定することで、治験を成功に導くことを可能とするものである。活動に参加しているアカデミアと企業との討議により、データシェアリングの重要性についてはコンセンサスを得た。しかし、自社のデータを他社が利用することに対する拒否感から、企業は総論については賛成であるが、具体的な各論に入ると合意形成は困難となる。これを乗り越えるためには、データシェアリングのシステム構築やルール作りが必要となる。現時点にお

いて、日本神経精神薬理学会が提唱しているデータシェアリングのプロトタイプ案を以下に紹介する。

複数の臨床試験を統合し解析したい者（解析提案者）はその目的、統合解析したい臨床試験のリスト、解析対象集団および解析手法を記載した研究計画書を作成し、日本神経精神薬理学会が設置する事務局に提出する。提出された研究計画書は、審査委員会にて科学性と倫理性の両面から審査を受ける。研究計画書が承認された後に、事務局は解析提案者と統計解析実施に対する契約を締結し、かつ統合解析したい臨床試験の個別データ (individual-participant data: IPD) を保有する企業やアカデミアとデータの供給契約を締結する。この際、データを提供する最終決定権は提供側（データの保有者）がもつこととし、かつ提供者の希望に応じ解析終了後にデータを返却する。統計解析の実務は国立精神・神経医療研究センターへ外部委託され、解析結果は、事務局と審査委員会の確認後に要約統計量として解析提案者に提供される（図1）。そのため、解析提案者やデータを提供した企業は、直接データ (IPD) にアクセスすることはできない。結果を受領した解析提案者には、可能なかぎり速やかに解析結果を公開することを義務付ける。

2 データシェアリングによる臨床データの利活用

抗うつ薬の治験の際に参照薬として設定される既承認の抗うつ薬であっても、プラセボ群とのあいだに統計学的な有意差を得ることができないケースが散見される。この原因として、第一にうつ病は精神症状に基づき診断が下され、客観的な指標が存在しないため、治験にはへ

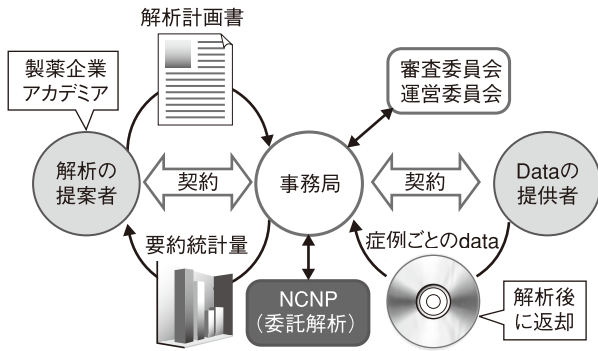


図1 日本神経精神薬理学会が提唱するデータシェアリングのプロトタイプ案

NCNP：国立精神・神経医療研究センター
(文献2より引用し一部改変)

テロな患者集団が組み入れられることがあげられる。また、治療効果を判定するアウトカムとして用いられる Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) や Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) は、患者の症状を面接や聴き取りにより評価するため、絶対的な物差しであるとはいえない。すなわち、ヘテロな患者集団を対象として、不確実さが残る評価手法を用いて抗うつ薬を始めとする向精神薬の治験は実施されている。

複数の企業の治験・製造販売後臨床試験あるいはアカデミア主導の臨床研究を症例ベースで統合して解析する症例数を増やし、ヘテロな患者集団を層別化して解析することにより、実薬に反応性が高い（あるいは低い）、プラセボに反応性が高い、あるいはいずれにも反応しないといった患者の特徴、背景あるいは因子が特定できるのではないかと考えられる。プラセボには反応せず、実薬にのみ反応するような患者集団（図2の集団B）を用いれば、抗うつ薬の薬効を効率よく検出することが可能になるだろう。ただし、この患者集団はモノアミン取り込み阻害作用を主作用とする抗うつ薬臨床試験をもとに抽出された集団であり、まったく作用機序の異なる新規候補薬剤を正しく評価できる集団かどうかには注意を払う必要がある。プラセボにも実薬にも反応しない集団（図2の集団C）は、おそらく従来の抗うつ薬に反応しにくい集団であり、この集団に効果を示す新たな治療薬の研究開発が必要とされる。一方、抗うつ薬にもプラセボにも反応性が高い集団（図2の集団A）も特定されることが考えられるが、この集団においては、薬物治療することの妥当性が再検討されるべきかもしれない。

3 データシェアリングの意義

企業が実施する治験のみならず、アカデミアが実施する臨床研究に至るまで、ヒトを対象としたすべての試験

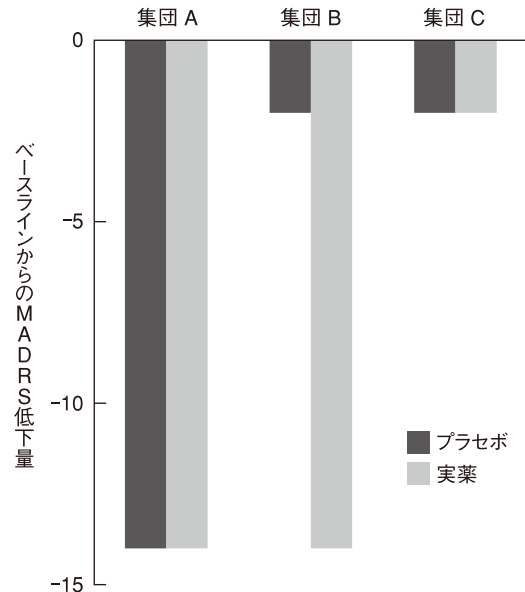


図2 複数の臨床試験を統合し、ある条件で分割された3つの患者集団と治療に対する反応性との関係

MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

が clinical trial. gov などのウェブサイトに登録され、試験終了後には結果まで公開される時代になった。つまり、治験や臨床研究で得られたデータは研究資金を拠出した企業や研究者の資産との考え方から、人類共通の財産であるとの考え方にシフトしてきている。これらのデータを症例ベースで統合することにより、生物学的に異種性のある患者集団を層別解析することが可能となり、①実薬やプラセボに対する反応性を規定する要因の特定による治験の成功確率の向上、②実薬に反応しない集団を対象とした新たな創薬ターゲットの設定、③病因や負因の解明による治療の最適化と新たな治療薬の研究・開発の活性化、④最適な薬剤が適切な患者に使用されることによる治療効率の最大化と医療費の適正化が期待される。精神科領域での新薬の研究・開発の遅滞がさげられて久しい。従来の取り組みを繰り返しても画期的な新薬がなかなか出てこないことは自明の事実であり、データシェアリングのような何か新たな取り組みが必要であろう。

文 献

- 1) 池田和隆, 小居秀紀, 菊地哲朗ほか. 創薬開発に向けた産官学連携 (Public Private Partnerships, PPPs). 臨床精神医学 2018; 47: 315-9.
- 2) 森尾保徳, 小居秀紀, 池田和隆ほか. 治験データの集約化を目指して. 精神科 2018; 33: 353-8.