

特集 今後の医薬品医療機器開発のあり方

臨床試験の多様化の現状と期待

大津 洋 (国立研究開発法人国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部・早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所)

はじめに

ここ数年、臨床試験における real world evidence (RWE)の利用についての議論が活発に行われているが、本特集では、治験だけでなく“Real World”なデータ活用を加えることで、医薬品医療機器開発の加速化への期待と、一方で現状の調査報告について、ご寄稿いただいている。ここでは、本特集への背景を述べ、今後のRWEの利活用についての期待を述べたい。

Real world evidence and data (RWE/RWD)

臨床試験以外のデータをさまざまな意思決定に用いたという議論は、かつては臨床疫学・薬剤疫学といった分野で何度か活発に議論されていた。1980年後半の outcome research, pharmacoeconomics, 2000年代の comparative effectiveness research にも“Real World”の情報活用という趣旨は見えてとれていた。臨床研究の分野でRWEという用語に注目され始めたのは、2015年のNEHIのIssue Brief“Real World Evidence: A New Era for Health Care Innovation”に見てとれる。その後、米国を中心に医療機器分野ではMDEpiNet, National Evaluation System for Health Technology (NEST)の活動、また2016年末NEJMにFDAからの論文をきっかけにして、多くの議論が行われるようになった。

では、RWD/RWEはどのように定義されるのだろうか。RWDは、単なるビッグデータではないことは当然のことながら、以下のように分類できるだろう。

①Real world data (RWD) (FDA Guideline より)

➤RWDは、下記に示されるようなさまざまな情報源から、定期的に収集される患者の健康管理に関するデータ

- ・ Electronic health records (EHR)

- ・ 支払請求データ
- ・ レジストリ
- ・ モバイルアプリやデジタル技術によるもの

②Real world evidence (RWE)

➤RWEは、RWDの分析から導き出された医療製品の使用および潜在的な利益またはリスクに関する臨床的なエビデンス

➤RWEは、ランダム化 or ランダム化しないデザインの研究も含む

Clinical Innovation Network

一方、わが国に目を向けると、2016年よりClinical Innovation Network (CIN)の活動が始まり、National Centerを中心としてさまざまな検討がなされた。図に示されているように、レジストリを用いるための医薬品開発に資する課題・倫理的課題をCIN 武田班、統計的課題についてはCIN 林班にて検討されている。林班の成果は、今回掲載する報告書となる。また、武田班の成果のひとつとして、国立国際医療研究センターを中心として、幅広くレジストリ・コホートがわが国にどの程度存在しているのかを調査し、登録された500課題以上について情報発信の手段としてホームページを開設し、そのなかで検索できるように公開している(CIN 国土班: <https://cinc.ncgm.go.jp/>)。

CINは、まずは患者レジストリを中心とした情報源を医薬品医療機器開発や市販後の意思決定に利活用できるための調査研究を行う仕組みであり、令和元年(2019年)度より、統計的課題および品質マネジメントに関する研究班が活動を開始している。

Current Status and Expectations of Diversification of Clinical Trials

Hiroshi Ohtsu: Department of Data Science, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine/
Institute for Medical Regulatory Science, Waseda University

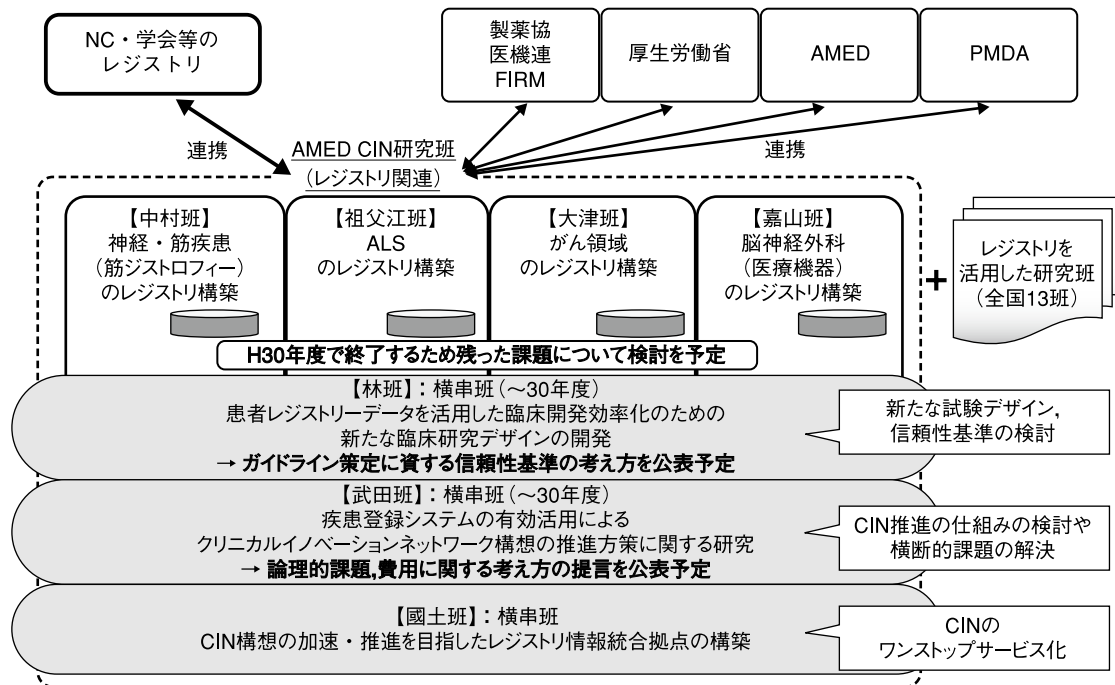


図 平成 30 年 (2018 年) 度のコア事業実施体制

(厚生労働省: クリニカル・イノベーション・ネットワーク CIN 構想におけるこれまでの取組みと今後の方針から)

Real world evidence への期待

2019 年 4 月, RWD のうち, EHR や safety database などを用いて, 男性乳がんに対する承認を取得した事例が公表された。また, Adaptable study のように, PCORnet が中心となって, 患者登録情報からアスピリンの至適利用について研究するケースも出てきている。このように, 臨床試験を行うと長期にわたることが予想されているような希少疾患や, すでに多くの方に使われている薬剤のリスクベネフィットの再評価が必要なものに対して, RWD からエビデンスを創出することは, 医薬品に新たな光をあてるだけでなく, 十分にケアを受けられなかった患者さんに光を当てることにほかならない。

一方で, RWD で挙げられるデータを利活用は, 一足飛びにランダム化比較試験を凌駕するものにはならないことも注意しておくべきであろう。2019 年現在, 支払請求データ, 電子カルテデータ, レジストリデータそれぞれが必ずしも連結可能ではなく, 登録集団・収集項目などに偏りがみられる場合も多く, 調査の限界はおのずと決まってしまうことが多い。表で示したように, 診療ガイドラインなどで用いられる GRADE では, 患者レジストリの質を高めることによって, 観察研究でもエビデンスの価値を高めることも可能である。たとえば, 標準化 (コード, データベース構造を含む) や COI の適切な管理などもその一例となるだろう。

表 GRADE による Evidence level と RCTs
(Art Sedrakyan 博士の講演資料より)

Observational studies	Quality of Evidence	RCTs
Very strong association	High	Well designed studies
Strong, consistent association with no or little confounding Dose-response	Moderate	Study flaws Inconsistent Indirect Sparse data Publication bias
Well-designed studies	Low	
Few/inconsistent studies	Very Low	

2016 年に人工心臓のレジストリである J-MACS の成果が論文化されたが, はじめから国際的に標準化された基準, コードを用いることにより, 医療機器としての人工心臓の埋め込みの安全性を示すとともに, InterMACS という国際的な移植レジストリの解析と同様な解析も可能であった。これにより, 移植医療で医療環境の違いと機器・医療技術の同質性・異質性をより明確にすることが可能となった。このように医療機器メーカー, アカデミア, 行政の違いを乗り越えてひとつの成果を質の高い

データを添えることで、戦略的な国際連携や比較が可能となり、日本の医療への信頼度が上がるだろう。

ICH E8 も多様なデータにおける意思決定について改定中であり、今後は統計手法としての議論の活発化も期待されているところである。

まとめにかえて

企業としても、開発費用を抑えながら新たな医薬品・医療機器開発や効能追加などのケースに RWD を使えることを期待している。われわれとしても Public-Health の視点を大事にしながら、医療の質をあげることは重要な視点だと考える。

RWD/RWE の利活用の期待と、RWD のひとつとしてのレジストリの効果的な活用が進むことによって、多様なデータソースによる意思決定が、適切にかつ迅速に行われるようになることが期待されている。同時に、多くにデータを取り扱うこととなるデータセンターの在り方を含めて、臨床研究の方向性が大きく変わる可能性がある。本特集が皆さまの理解の助けになることを期待している。

参考文献・参考資料

●Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, et al. “Real-

World Evidence—What Is It and What Can It Tell Us?”. N Engl J Med 2016; 375: 2293-7.

●Network for Excellence in Health Innovation; Real World Evidence: A New Era for Health Care Innovation.

<https://www.nehi.net/publications/66-real-world-evidence-a-new-era-for-health-care-innovation/view>

●The Medical Device Epidemiology Network. <http://mdepinet.org/>

●The National Evaluation System for health Technology Coordinating Center. <https://nestcc.org/>

●GRADE. <http://www.gradeworkinggroup.org/>

●臨床開発環境整備推進会議 CIN 特別研究班における検討結果 (平成 28 年 4 月 7 日). https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014_1.pdf

●厚生労働省. クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の背景と概要. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014.pdf>

●小宮山靖. GCP 刷新 (GCP Renovation) のインパクト. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. PMDRS 2017; 48: 278-81.

●Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, Akiyama M, et al. “Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report.” J Heart Lung Transplant 2017; 36: 1087-96.

●Adaptable, the Aspirin Study—A Patient-Centered Trial. <https://theaspirinstudy.org/>

●Pfizer Press release. “U. S. FDA APPROVES IBRANCE® (PALBOCICLIB) FOR THE TREATMENT OF MEN WITH HR+, HER2-METASTATIC BREAST CANCER”, April 4, 2019.

https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_approves_ibrance_palbociclib_for_the_treatment_of_men_with_hr_her2_metastatic_breast_cancer