

2017年度 データサイエンスラウンドテーブル会議

疾患レジストリの利活用チーム

希少疾病用医薬品の開発における
疾患レジストリの利活用

2018.02.27

主な内容

1. 希少疾病用医薬品の開発における課題と解決策
2. 希少疾病用医薬品の開発におけるClinical Innovation Network (CIN)構想への期待及び課題
3. ケーススタディに基づく意見交換

注)

- 各トピックに基づき、2グループに分かれてディスカッションを行った
- 以降にその結果を記載する
 - 以下に留意すること
 - 本報告では2グループ両方の意見をまとめて記載
 - 当日挙げられた内容を可能な限り忠実に記載することを優先
 - 前述のトピックはディスカッションにおける一つの目安として設定

1. 希少疾病用医薬品の 開発における課題と解決策

希少疾病治療薬の 臨床試験を計画する際の課題

- これまでに承認された希少疾病用医薬品の多くは海外で開発が先行していたため、海外の臨床試験を最大限利用できた。今後、希少疾病の領域でも国内外同時開発、あるいは国内先行/単独の開発も想定されることから、従来のように海外の臨床試験を利用できない可能性がある
- 適切な試験デザインは？
 - 疾患の重篤性や希少性からランダム化比較試験は困難な場合が多い
 - 非盲検非対照の単群試験では結果解釈が限界/不十分
 - 外部対照の課題

外部対照

- 外部対照の課題 (ICH E10 2.5.2)
 - 治療群と対照群の比較可能性を担保することが困難
 - 試験結果に影響しうる様々な因子（診断基準、疾病の重症度、併用治療や観察の条件など）が群間で異なる可能性がある
 - 外部対照試験は盲検化できないため、患者、観察者、解析者のバイアスの影響を受ける
 - 選択バイアスの影響により、無治療既存対照群の結果はランダム化比較試験で選ばれる明らかに類似した対照群より悪い結果になりがち

国内で実施された外部対照試験の事例

- プログラフカプセル0.5mg：タクロリムス水和物（免疫抑制剤）

【効能効果】

- 多発性筋炎（PM）・皮膚筋炎（DM）に合併する間質性肺炎

【目的】

- 本剤とステロイド剤を併用した時の有効性及び安全性を検討すること（ステロイド剤単独投与との比較）

【主要評価項目】

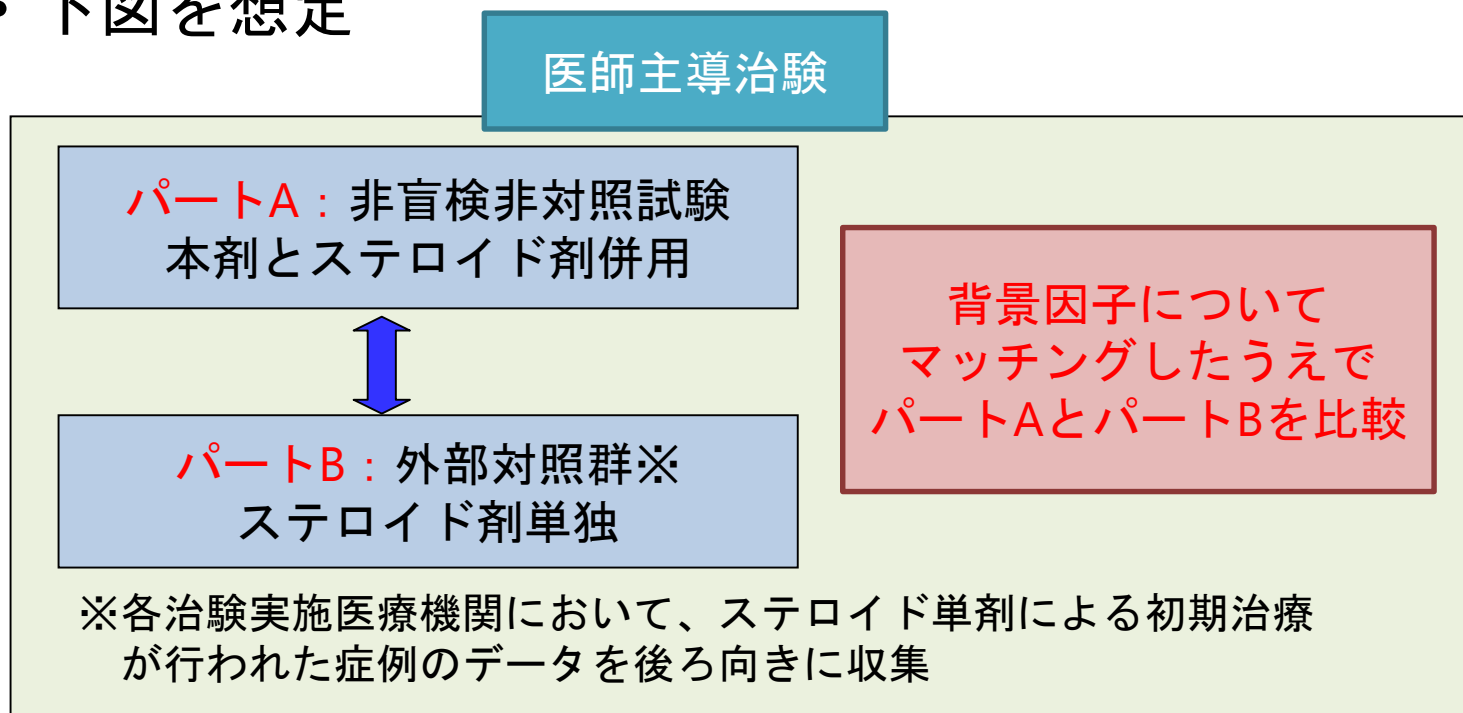
- 52週後の生存率

国内で実施された外部対照試験の事例

【対照群データとの比較】

－ 計画時

- ・ 下図を想定



国内で実施された外部対照試験の事例

【対照群データとの比較】

－ 実際

- **パートB**の外部対照群の症例集積が進まず、途中で選択／除外基準を変更して追加集積を行ったが集積例数は目標に到達しなかった
- そこで、**パートB**の外部対照群のデータ獲得は断念し、有効性は公表文献のデータとの比較に基づき考察された

－ 公表文献データ

- » ステロイド剤のみによる初期治療が行われた患者についての結果
- » ステロイド剤のみによる初期治療が行われた後、免疫抑制剤の併用治療が行われた患者についての結果

国内で実施された外部対照試験の事例

- **パートAの試験結果**
 - 52週後の生存率 [95%信頼区間] : 88% (22/25例)
[67.3, 96.0]
 - 内訳 : 多発性筋炎 (PM) : 100% (7/7例)
皮膚筋炎 (DM) : 83.3% (15/18例)
- 比較に用いた公表文献のデータ (うち3報を示す)
 - ① ステロイド剤単剤で間質性肺炎の治療が行われた31例のデータ
 - 1年後の生存率 PM : 91% (10/11例) DM : 50% (10/20例)
 - ② ステロイド初期治療の後、免疫抑制剤追加併用
 - 1年後の累積生存率 PM : 93% DM : 67%
 - ③ ステロイド初期治療の後、免疫抑制剤追加併用
 - 1年後の生存率 PM : 86% (6/7例) DM : 53% (7/13例)

国内で実施された外部対照試験の事例

- 企業の見解
 - 治療初期から本剤とステロイド剤を併用したパートAの生存率の方が高い傾向が認められた
- PMDAの見解：
 - 以下の理由から、医師主導治験を非盲検非対照試験として実施したことについてはやむを得なかったと考える
 - 本剤の適用対象となるPM・DMに合併する間質性肺炎は難治性疾患であること
 - 多くの患者が既存治療のステロイド剤単剤治療に抵抗性を示すこと
 - 計画時には、ステロイド剤単剤治療が効果不十分な場合に免疫抑制剤を追加併用するよりも、初期治療からステロイド剤と免疫抑制剤を併用投与する方が、短期死亡率が低下することが報告されており、臨床現場において初期治療から当該併用投与が支持される状況であったこと

国内で実施された非対照試験事例

- ・ ギヤフレックス注射用： コラゲナーゼ（クロストリジウム ヒストリチウム）

【効能効果】

－ デュピュイトラン拘縮

- ・ 進行性の手掌腱膜の線維増殖性疾患。コラーゲンが異常に沈着することで、手掌腱膜に結節や拘縮索が形成され、病態が進行すると、患指が屈曲拘縮して伸展できなくなる疾患

【主要評価項目】

- － 最終投与30日後の主要関節における臨床的成功割合

【有効性の評価】

- － 主要関節における臨床的成功割合の目標達成率の閾値を30%と設定し、「95%信頼区間の下限が閾値を上回ることを」を本剤の有効性を確認する基準とした

国内で実施された非対照試験事例

- 試験結果

- 主要関節における臨床的成功割合 [95%信頼区間] 85.7 % (66/77例) [75.9, 92.6]
→信頼区間下限が目標閾値である30%を上回った

- 非盲検非対照試験で実施したことについて

- 実施可能性の観点から設定
- PMDAは、進行したデュピュイトラン拘縮が自然軽快することは考えにくく、プラセボ効果は大きくないと考えられたこと、本薬の薬効評価方法は指関節の拘縮角度計測により客観的に評価できること、海外試験成績があったこと等から許容

ディスカッショントピック

- 希少疾病用医薬品開発の課題と解決策
 - 選択バイアスを制御するには？
 - 新たな治療法の有効性及び安全性の評価に際して外部対照を用いる場合、外部対照に求められる条件とは何か？
 - 試験結果に影響しうる様々な因子の特定
 - 患者集団の類似性の担保
 - 調査時期の違いによる影響、等

ディスカッション結果①

- 希少疾病用医薬品開発について
 - 希少疾病用医薬品開発だからといって、必ずしもRandomized Clinical Trial（RCT）実施が困難であるとは限らない
 - RCT実施が難しい場合は、比較可能性を担保できるように外部対照を用いる必要がある
 - 比較可能性を高めるために必要な背景因子が外部対照を抽出するデータに含まれるか否かが問題である
 - 再生医療の領域においてはRCT実施が困難であるためRWDに基づく外部対照の利用が期待される

ディスカッション結果②

- 論文結果以外を外部対照として設定する方法について
 - 商用データベース、疾患レジストリなどが挙げられる
 - ただし、マッチング等で患者背景を揃えることができるよう必要な共変量、エンドポイントのデータが含まれているかが問題である
 - 例えば、疾患レジストリを外部対照として利用することを考えた場合、製薬企業側としてはどの疾患レジストリが利用できるのか、どのような契約が必要なのか等、運用面で不透明な部分が多い

ディスカッション結果③

- 単群臨床試験に加えて外部対照を利用する場合における比較可能性を高める方策について
 - 臨床試験の選択・除外基準を緩和し、外部対照を抽出するRWDの患者集団に近づける
 - 単群臨床試験と似た患者集団をRWDから抽出し、外部対照とする
 - 論文データ等に基づく比較の場合、元データまで遡ることが困難な状況が多く、外部対照として適切な論文が存在するか否かが問題である
 - 疾患レジストリにおいては、疾患特異的になるほど十分なデータが確保できないことがある

ディスカッション結果④

- (つづき)
 - 抽出ルール（例えば、何例目のデータを使うか）を事前に決め、第三者が抽出する
 - 臨床試験と外部対照の類似性（重症度、治療環境、罹病期間、併用薬の状況）を考慮する
 - 「死亡」などの客観的なエンドポイントを用いる
 - データの二次利用（開発を目的としている外部データを対照とする）
 - 情報量が多く、欠測のない（少ない）、臨床試験と観察時期が近い外部対照を選択する

2. 希少疾病用医薬品の開発 におけるCIN構想への期待 及び課題

ディスカッショントピック

- A) 1. で提示した外部対照試験の事例のような従来の方法による試験で、単群試験＋外部対照以外にどのような試験デザインが考えられるか？
- ① 対照群として疾患レジストリを用いる
 - ② 例数が少ないながらも無作為化比較試験をする
 - ③ 国際共同治験の可能性の検討
- B) そもそも疾患レジストリを用いた方がよいのか？
- C) 臨床試験のデータとの差異
- － 臨床試験のデータとの差異で考慮することは何か？
 - ・ どのようにデータの質を担保するか？
 - ・ ベースラインデータの欠測は解析上工夫できるか？
- D) レジストリ内の患者選択
- － どのように患者を選択すればよいか？
- E) 小規模臨床試験と疾患レジストリの併合
- － 小規模でもランダム化比較試験を実施した際、対照群と疾患レジストリデータを併合することは可能か？

ディスカッショントピック

- A) 1. で提示した外部対照試験の事例のような従来の方法による試験で、単群試験＋外部対照以外にどのような試験デザインが考えられるか？
- ① 対照群として疾患レジストリを用いる
 - ② 例数が少ないながらも無作為化比較試験をする
 - ③ 国際共同治験の可能性の検討
- B) そもそも疾患レジストリを用いた方がよいのか？
- C) 臨床試験のデータとの差異
- － 臨床試験のデータとの差異で考慮することは何か？
 - ・ どのようにデータの質を担保するか？
 - ・ ベースラインデータの欠測は解析上工夫できるか？
- D) レジストリ内の患者選択
- － どのように患者を選択すればよいか？
- E) 小規模臨床試験と疾患レジストリの併合
- － 小規模でもランダム化比較試験を実施した際、対照群と疾患レジストリデータを併合することは可能か？

ディスカッション結果

- 単群試験＋外部対照以外に考えられるデザイン
 - Registry-based RCT
 - 単群臨床試験デザイン
 - 閾値は専門家が決める、又は、疾患レジストリデータを用いて設定する
 - ネットワークメタアナリシスで、エンドポイントとなる奏功基準を設定するのは可能かもしれない
 - 臨床試験結果と前向き観察コホートを比較するデザイン
 - バスケットデザイン
 - クロスオーバーデザイン
 - 小規模でRCTを実施したうえでさらに長期観察にて補強データを得るデザイン
 - エンドポイントが「死亡」でなければ、RCTも可能ではないか

ディスカッショントピック

- A) 1. で提示した外部対照試験の事例のような従来の方法による試験で、単群試験＋外部対照以外にどのような試験デザインが考えられるか？
- ① 対照群として疾患レジストリを用いる
 - ② 例数が少ないながらも無作為化比較試験をする
 - ③ 国際共同治験の可能性の検討
- B) **そもそも疾患レジストリを用いた方がよいのか？**
- C) 臨床試験のデータとの差異
- － 臨床試験のデータとの差異で考慮することは何か？
 - ・ どのようにデータの質を担保するか？
 - ・ ベースラインデータの欠測は解析上工夫できるか？
- D) レジストリ内の患者選択
- － どのように患者を選択すればよいか？
- E) 小規模臨床試験と疾患レジストリの併合
- － 小規模でもランダム化比較試験を実施した際、対照群と疾患レジストリデータを併合することは可能か？

ディスカッション結果①

- そもそもレジストリを構築する目的は？
 - 現状存在するレジストリの目的は様々である
 - 目的に即した疾患レジストリを構築するのであれば、既存の日常診療データに基づくレジストリより有用かもしれない
 - 対照群の抽出を目的とするのではなく、介入対象を探すために疾患レジストリを用いることが考えられる

ディスカッション結果②

- 単群試験を実施した場合、論文結果との比較と疾患レジストリの利用のどちらをすべきかについて
 - 疾患レジストリの利用に好意的な意見
 - 論文等の既存結果との比較で承認される事例がある現状においては、論文等の既存結果を用いることが適切でない又は難しい場合に限り、疾患レジストリの活用を考慮することは有用である
 - 試験開始前からレジストリを使える良さがある
 - 治療実態が分かっていて、調べた結果に基づき計画を立てられる
 - 「数値の比較」のみではない評価が可能となるメリットが大きい

ディスカッション結果③

- (つづき)

- 疾患レジストリの利用に中間的な意見 (1)

- 使うにしても、同意の問題や、フォローアップ可能かの問題もある
- 参照可能な論文の数に依存する
 - 潤沢な論文が得られており、閾値の設定に関して値の相場観がある程度決まっている状況では論文結果等の利用が認められやすい

ディスカッション結果④

- (つづき)

- 疾患レジストリの利用に中間的な意見 (2)

- レジストリの品質に依存する

- 近年のレジストリにおいてはある一定の品質が確保されているとも考えられるが、過去のデータに関しては品質が異なる可能性がある
- いずれにしても先行事例があると適用しやすい
- 疾患レジストリの場合、変数を増やすほど品質の低下につながる恐れがある、転院患者のデータをどこまで追跡できるかが重要である
- 臨床開発のために作られたレジストリであるのか、その他の目的で作られたレジストリを使うのかで、変わってくる
- 登録されている患者数が多いことが前提となる
- 多少欠測があっても、登録例数が多ければ解析に耐えられるのではないか

ディスカッション結果⑤

- (つづき)

- 疾患レジストリの利用に否定的な意見

- そもそも「レジストリ」の詳細がわからない
- 現状では、医師が入力していることが殆どで、モチベーションが低く欠測が多く、試験に活用できるレジストリは少ないのではないかと（今後体制が整えば使えるかも）
- 変数やデータ構造が明らかでないことが多く、詳細が明らかにならないと活用可能か否かの判断が難しい
- 使用に関する法律上の整備が十分でない
- 企業が自由に使えないレジストリが多い
 - 病院ベースのレジストリであれば契約次第で利用可能かもしれない
 - がん登録等の場合は直接的なデータ利用が困難でも対象患者数の把握等の聞き取りは可能かもしれない
 - どの病院と契約すれば、どのレジストリを使えるのか不明である

ディスカッション結果⑥

- 企業がレジストリを使う利点は？
 - 必要とするデータの獲得が困難な可能性もあるため一概に利点があるとはいえない
 - 希少疾病用医薬品の開発が盛んになり、かつRCT実施が困難という状況では利点があるかもしれない
 - 当該薬剤において十分な効果が期待できるのであれば、単群試験における閾値に基づく結果の解釈で十分かもしれない（閾値の妥当性に関する懸念を度外視できるほどの結果が得られるような場合）

ディスカッション結果⑦

- 小規模（例えば25例程度）のRCTを実施することについて
 - 十分な共変量が得られており、目的とする患者層のデータを得ることができるのであれば、疾患レジストリを利用する方がよいかもしれない
 - 小規模でもRCTを実施する方がよい。この場合、有意水準を大きく設定すること等が考えられる
 - RCTの場合でも疾患レジストリを利用する場合でも、患者層の設定が実臨床に合っていない状況では結局必要とするデータが集まらない

ディスカッション結果⑧

- 臨床試験と同時期の疾患レジストリから対照データを抽出することについて
 - 同時期の疾患レジストリからデータを抽出できるが、そもそもなぜ臨床試験へ登録できないのか、という素朴な疑問がある
 - 過去の事例のように、臨床試験データの中から後ろ向きに対照群データを抽出する状況の方が自然かもしれない

ディスカッショントピック

- A) 1. で提示した外部対照試験の事例のような従来の方法による試験で、単群試験＋外部対照以外にどのような試験デザインが考えられるか？
- ① 対照群として疾患レジストリを用いる
 - ② 例数が少ないながらも無作為化比較試験をする
 - ③ 国際共同治験の可能性の検討
- B) そもそも疾患レジストリを用いた方がよいのか？
- C) 臨床試験のデータとの差異
- － 臨床試験のデータとの差異で考慮することは何か？
 - ・ どのようにデータの質を担保するか？
 - ・ ベースラインデータの欠測は解析上工夫できるか？
- D) レジストリ内の患者選択
- － どのように患者を選択すればよいか？
- E) 小規模臨床試験と疾患レジストリの併合
- － 小規模でもランダム化比較試験を実施した際、対照群と疾患レジストリデータを併合することは可能か？

ディスカッション結果

- EDCを用いることが、データ品質確保の点で重要（Excel等ではなくレッドキャップ等が望ましい）
- ベースライン項目が多すぎると欠測の増加を招きかねない
- 疾患レジストリの場合は、ドキュメントやプロセスに基づく品質管理がなされていないことが多い
－ 例） 患者背景項目の不足やエンドポイントの欠測
- データの二次利用等に関する同意が得られていないことが多いため、取扱いに留意する必要がある
- 施設により検査方法が異なる点に留意

ディスカッショントピック

- A) 1. で提示した外部対照試験の事例のような従来の方法による試験で、単群試験＋外部対照以外にどのような試験デザインが考えられるか？
- ① 対照群として疾患レジストリを用いる
 - ② 例数が少ないながらも無作為化比較試験をする
 - ③ 国際共同治験の可能性の検討
- B) そもそも疾患レジストリを用いた方がよいのか？
- C) 臨床試験のデータとの差異
- － 臨床試験のデータとの差異で考慮することは何か？
 - ・ どのようにデータの質を担保するか？
 - ・ ベースラインデータの欠測は解析上工夫できるか？
- D) レジストリ内の患者選択
- － どのように患者を選択すればよいか？
- E) 小規模臨床試験と疾患レジストリの併合
- － 小規模でもランダム化比較試験を実施した際、対照群と疾患レジストリデータを併合することは可能か？

ディスカッション結果

- 傾向スコアマッチングを行う前に患者選択が必要（必要なvisitで観察がされている被験者かどうか等）
- 臨床試験と同時期のデータを対象として、慎重に設定した選択・除外基準に基づく必要がある
 - ただし、現時点では、医薬品の開発を目的とした疾患レジストリは限られると考えられるため、必要な情報が含まれていないこと等による実施上の困難が想定される
- 患者を選択すること（きれいなデータを持つ被験者を選択すること）はバイアスにつながるのでは？
- 患者選択の基準を変えて感度分析を行う
- 患者選択基準を変えながらリサンプリングを行い、それらの推定値からなる分布を調べることによって、よりロバストな推定ができるのではないか

ディスカッショントピック

- A) 1. で提示した外部対照試験の事例のような従来の方法による試験で、単群試験＋外部対照以外にどのような試験デザインが考えられるか？
- ① 対照群として疾患レジストリを用いる
 - ② 例数が少ないながらも無作為化比較試験をする
 - ③ 国際共同治験の可能性の検討
- B) そもそも疾患レジストリを用いた方がよいのか？
- C) 臨床試験のデータとの差異
- － 臨床試験のデータとの差異で考慮することは何か？
 - ・ どのようにデータの質を担保するか？
 - ・ ベースラインデータの欠測は解析上工夫できるか？
- D) レジストリ内の患者選択
- － どのように患者を選択すればよいか？
- E) 小規模臨床試験と疾患レジストリの併合
- － 小規模でもランダム化比較試験を実施した際、対照群と疾患レジストリデータを併合することは可能か？

ディスカッション結果①

- 小規模RCTデータと疾患レジストリデータの併合について
 - レジストリを入れることによって、比較可能性が崩れる恐れがある
 - 患者対象や時期等の違いを考慮する
 - ベイズの枠組みに基づき、RCTデータと疾患レジストリデータのバランスを柔軟に考慮できる可能性がある
 - RCTの対照群被験者と、レジストリの被験者を統合することの根拠について説明が必要

ディスカッション結果②

- その他
 - 主解析はRCT内で行い、副解析としてレジストリを含める解析とするのはどうか
 - RCTの対照群とレジストリを単純に統合すると、被験者背景が異なり比較可能性が崩れる可能性があるため、Patient Levelで背景因子をマッチングした上で統合する方が比較可能性の観点から望ましい

3. ケーススタディに基づく 意見交換

本テーマの事前予習資料

- 疾患レジストリを臨床試験の対照群として活用した海外での事例
 - **“Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data”**
 - GS Sawicki.(2015). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015 Oct 1;192(7):836-42.
 - <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201503-0578OC>

研究目的

- Ivacaftorによる治療が肺機能や栄養状態に影響を与えるか否かを検討すること
 - 3年以上のivacaftorによる治療
 - G551D変異のあるCF患者
 - F508del変異についてホモ接合型のCF患者を対照として比較
 - Ivacaftorあり : G551D ivacaftor 患者
 - Ivacaftorなし : F508del control 患者

患者集団

- G551D ivacaftor 患者のデータ
 - 2つの臨床試験と対応するextension試験から獲得
 - ベースライン
 - 臨床試験におけるivacaftor投与前データ
- F508del control 患者のデータ
 - 疾患レジストリ（Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: CFFPR）から獲得
 - ベースライン
 - 疾患レジストリにおける、臨床試験データと同時期であり、かつ、測定値が安定したデータのうち、ランダムに選択されたデータ

傾向スコアマッチング

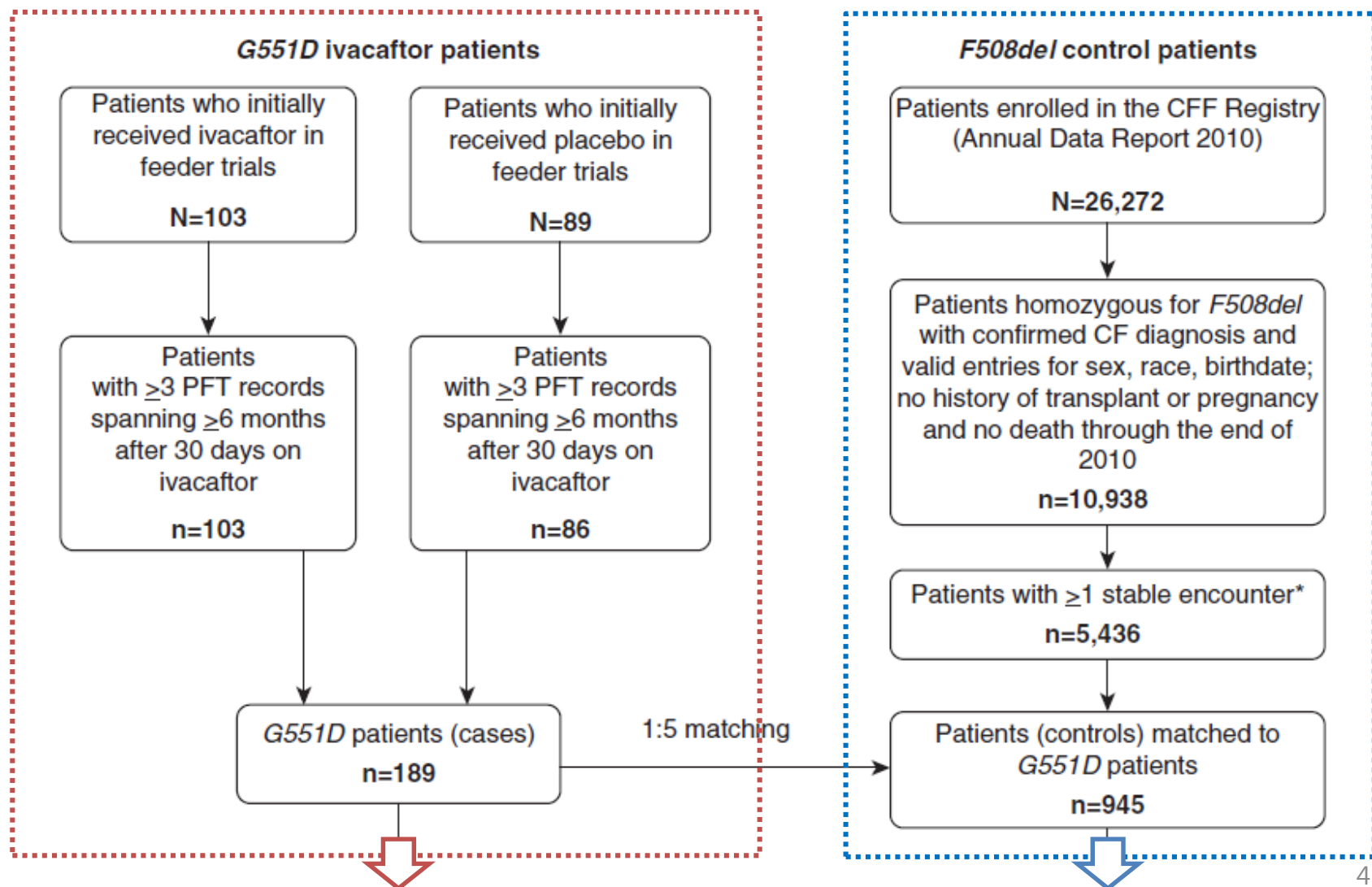
- 傾向スコアの推定
 - 候補とした因子
 - 事前に肺機能低下と関連ありとの報告がある因子
 - 最終的に考慮した因子
 - 候補とした因子についてp値 0.2を基準として選択
(詳細について記載なし)
 - sex, baseline, age, year of CF diagnosis, sweat chloride value, CF-related diabetes, weight-for-age (WFA) z score, and body mass index (BMI) ...
- マッチング比
 - 1 : 5 (G551D ivacaftor : F508del control)

データ解析

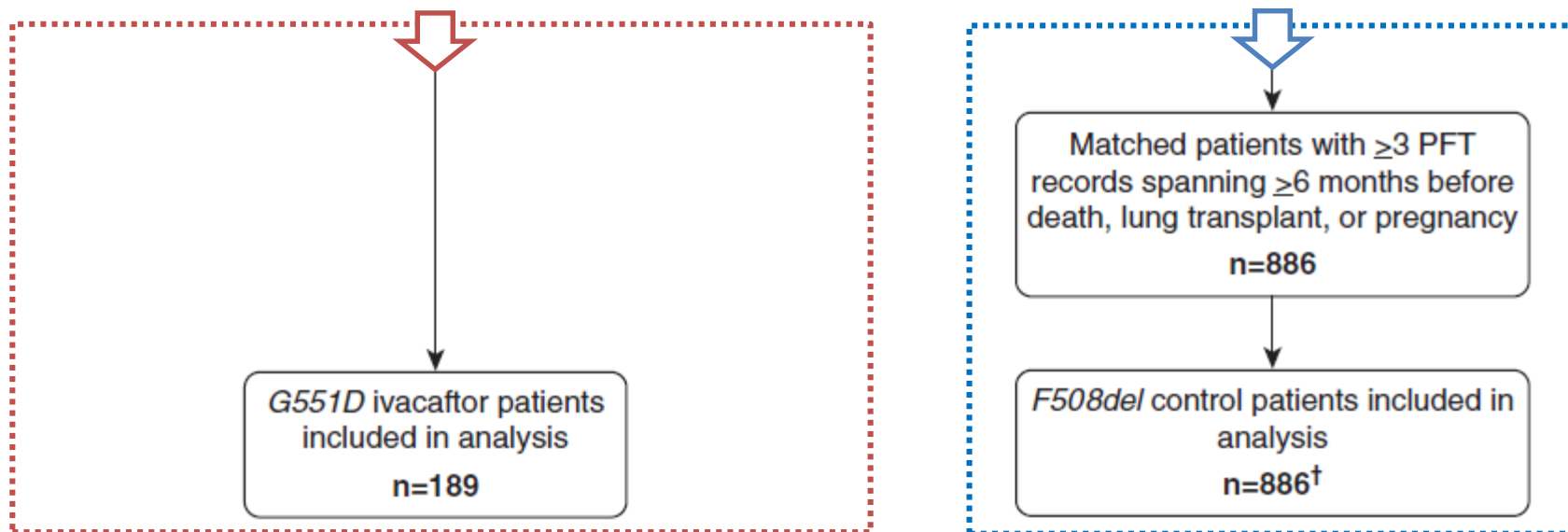
- 評価項目
 - FEV₁の1年あたりの平均変化率
 - すべての利用可能なFEV₁を使用
 - ただし、ivacaftor初回投与時のFEV₁上昇に関連した値を対象外とするため以下は除く
 - G551D ivacaftor
 - » the first 30 days of treatment
 - F508del control
 - » the first 30 days after baseline
- 解析方法
 - Mixedモデルを適用
 - コホート間差の推定及び検定
 - Mixedモデル
 - intercept
 - slope for each patient as random effects (allowed to freely correlate)
 - additional covariance terms (to account for the similarity within match groups)

BMI Z-score、Weighted-for-Age Z-score (WFA Z-score) についても同様

フローチャート (前半)



フローチャート (後半)



*During a care episode, no change in medication, <1% change in percent predicted FEV₁ since last encounter, and who satisfied the inclusion criteria (date of birth and diagnosis in range, sweat test missing, or >40 mmol/L).

†G551D patients with at least four matched control patients, n = 180.

CF: Cystic Fibrosis
CFF: Cystic Fibrosis Foundation
PFT: Pulmonary Function Test.

Potential outcomes framework 及び average treatment effect

- 被験者と治療のサンプルが与えられた場合、各被験者は、対照治療下での結果と実治療下での結果の2つの潜在的結果を有する。しかし、各被験者は、対照治療または実治療の1つのみを受ける。したがって、各被験者について1つの結果、すなわち、実際に受けた治療の結果しか観察されない。

Potential outcomes framework 及び average treatment effect

- Average treatment effect (ATE) : 母集団レベルで、集団全体の未治療と治療の間の効果の平均。つまり、2つの潜在的結果の差
- Average treatment effect for the treated (ATT) : 最終的に治療を受けた被験者に対する平均治療効果 (ATE)

RCT vs. 観察研究

- RCTでは、治療はランダム化によって割り当てられる。ランダム化の結果として、観測された試験データからATEの不偏推定値を直接計算することができる
- 観察研究では、治療された対象は、未治療の対象と系統的に異なることが多い。したがって、2つの治療群間の結果を直接比較することによってATEの不偏推定値を得ることはできない
- 傾向スコアは、ATEまたはATTを推定するために用いることができる

傾向スコア

- ベースライン共変量で条件付けたもとで治療が割り当てられる確率
- 傾向スコアの値が同じ（又は近い）とき、測定されたベースライン共変量の分布は、治療と未治療で類似する

傾向スコアを用いた解析方法

- 傾向スコアマッチング
- 傾向スコアでの層別解析
- Inverse probability of treatment weighting (IPTW)
- 傾向スコアを共変量として用いた調整解析

ディスカッショントピック

A) 希少疾病用医薬品の開発における疾患レジストリの利活用

- 論文と同様の研究デザイン及び解析方法にて、日本での希少疾病用医薬品開発の際に疾患レジストリーを利活用できるか？

B) 論文における統計解析に関する考察

- ① 論文で推定しているものはATTか？ATEか？解析結果をどのように解釈できるか？
- ② 論文では傾向スコアマッチングを適用していたが、それ以外に適切な解析方法はなかったのか？

ディスカッショントピック

A) 希少疾病用医薬品の開発における疾患レジストリの利活用

- 論文と同様の研究デザイン及び解析方法にて、日本での希少疾病用医薬品開発の際に疾患レジストリーを利活用できるか？

B) 論文における統計解析に関する考察

- ① 論文で推定しているものはATTか？ATEか？解析結果をどのように解釈できるか？
- ② 論文では傾向スコアマッチングを適用していたが、それ以外に適切な解析方法はなかったのか？

ディスカッション結果

- 論文と同様の方針を医薬品開発において想定した場合について、以下が障害となる可能性がある
 - 観察研究データを用いているため、関心のある薬剤投与時のデータが十分に含まれていない可能性がある
 - 臨床試験と疾患レジストリ間でデータの品質が異なる可能性がある
 - 臨床試験と疾患レジストリ間で患者層が大きく異なる可能性がある
 - 疾患レジストリは大病院のみなどの問題がある
 - 論文のようなデータ数のある疾患レジストリは日本にはない

ディスカッショントピック

A) 希少疾病用医薬品の開発における疾患レジストリの利活用

- ・論文と同様の研究デザイン及び解析方法にて、日本での希少疾病用医薬品開発の際に疾患レジストリーを利活用できるか？

B) 論文における統計解析に関する考察

- ① 論文で推定しているものはATTか？ATEか？解析結果をどのように解釈できるか？
- ② 論文では傾向スコアマッチングを適用していたが、それ以外に適切な解析方法はなかったのか？

ディスカッション結果

- ivacaftor 群の患者層を標的集団としてマッチングしているのであればATTを推定していると考えられる
 - ただし、ivacaftor 群と対照群の間での背景情報の違い（例えば、遺伝子変異の違い）がみられており、これらの影響を十分に考慮する必要がある
- 一般的に製薬企業はATEに興味があるのでは？

ディスカッショントピック

A) 希少疾病用医薬品の開発における疾患レジストリの利活用

- ・論文と同様の研究デザイン及び解析方法にて、日本での希少疾病用医薬品開発の際に疾患レジストリーを利活用できるか？

B) 論文における統計解析に関する考察

- ① 論文で推定しているものはATTか？ATEか？解析結果をどのように解釈できるか？
- ② 論文では傾向スコアマッチングを適用していたが、それ以外に適切な解析方法はなかったのか？

ディスカッション結果

- 傾向スコアマッチングの適用について
 - 傾向スコアマッチングをした場合、経験上、個々の共変量についてもある程度のバランスを取ることができる（ただし、Caliperの設定などにも依存する）
 - 手法の解釈が容易なこともあり広く用いられる
 - 手法によって関心のある因果効果が異なる場合がある
 - 種々の解析を実施し、安定した結果を得るのが重要である
 - いつでも傾向スコアマッチングがよい訳ではない

まとめ

- 本チームでは「希少疾病用医薬品の開発における疾患レジストリの利活用」について、以下のトピックに基づきディスカッションを行った
 1. 希少疾病用医薬品の開発における課題と解決策
 2. 希少疾病用医薬品の開発におけるClinical Innovation Network (CIN)構想への期待及び課題
 3. ケーススタディに基づく意見交換
- 現在における日本の疾患レジストリの大きな課題は、その構築目的が様々であること、データの品質が担保されていないことである
- 今後は、疾患レジストリに対する理解、目的に見合う疾患レジストリの構築、データの蓄積等がなされれば、RCT実施が困難な状況において、例えば対照群データを抽出する目的に利活用できる可能性がある