

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書



## I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）医薬品の開発における、品目横断的な臨床試験データ解析及び疾患レジストリデータ解析の活用に関する研究

（英語）Utilization of cross-product analyses of clinical study data and analyses of patient registry data for drug development

研究開発実施期間：平成30年4月1日～令和3年12月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）安藤 友紀  
（英語）Yuki Ando

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部/次世代評価手法推進部 スペシャリスト  
（生物統計担当）

（英語）Senior Scientist for Biostatistics, Office of New Drug I/ Office of Advanced Evaluation with Electronic Data, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

## II 研究開発の概要

近年、医薬品等の開発に関し、段階的に得られる臨床試験データ及び臨床試験以外で得られるデータに対して先進的な解析手法を活用し、開発の効率化に繋げる試みが活発に行われている。このような試みとしては、Modeling and Simulation (M&S) 等の利用、さらには品目横断的なデータに基づく疾患モデル構築等が上げられる。これら技術の利用は欧米で先行しており、本邦における先進的手法や品目横断的解析の利用、結果の解釈に関する基本的考え方の整理は急務であった。また、開発の効率化の一つとして、国際的にも疾患レジストリを含むリアルワールドデータ (RWD) の医薬品評価への利用の動きが加速している。RWDに関連する国際的な動向の把握や、利用する際に用いられる解析手法等の性能評価は、実際の利用時に重要となる。このような背景から、本研究では、欧米に蓄積した経験を習得するとともに、先進的な手法や品目横断的解析の利用に関する具体的な課題や対応について論点を整理することを目的として本研究を実施した。

欧米での各種データ利用の状況については、臨床試験データを含む臨床データの品目横断的な利用に関連した、公表文献及び欧米規制当局の最新の動向について全般的な調査を行った。また、レジストリデータの利用について、国内外の情報収集を行うとともに、本邦で発出されたレジストリ関連のガイダンスと海外の関連ガイダンスとの比較から、考え方に大きな相違がないことを確認した。特に Pharmacometrics 領域につ

いては、当該領域の先進的な解析手法に取り組んでいる海外アカデミア、海外規制当局等との協力関係を構築し、それに基づき、海外研究者を講師とした Population Pharmacokinetics (PPK)、Exposure-Response (E-R) 解析、Model Based Meta-Analysis (MBMA)、Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) modeling、Quantitative Systems Pharmacology (QSP) といった手法に関する PMDA での内部トレーニングを行った。また、当該領域に関する海外の著名な専門家を招聘した PMDA 公開セミナー「疾患研究と治療開発におけるモデリング&シミュレーション利用の最前線」、PMDA 公開ワークショップ「Role of Model Informed Drug Development」(オンライン実施)の開催等、解析手法や技術について理解を深めるための活動を行った。

品目横断的な臨床試験データの利用については、生物統計領域では ICH E17 ガイドラインでも取り上げられている国際共同治験の各地域の治療効果の推定のための縮小推定の性能評価を行った。実際の手法に関する文献検索やシミュレーションデータを用いた予備的な検討を経て、PMDA 内に蓄積された複数の承認申請データへの適用による性能評価を実施した。検討の結果として、縮小推定による結果を評価する際の留意点の概要を内部検討用の資料としてまとめた。Pharmacometrics 領域に関する臨床試験データの解析については、PMDA 内の申請電子データを用いた解析を想定し、実際の解析用データセットを作成するための内部手順の留意点をまとめた。また、審査に関連したデータの活用の試行として、評価項目の性能評価、及び同じ作用機序の薬剤で用いられる異なる薬物動態/薬力学 (PK/PD) モデルの予測性能の評価を試みた。

レジストリデータの解析に関する検討としては、実際のレジストリ構築機関の協力により、データの収集、格納、取扱いの留意点に関する情報収集を行い、レジストリデータの解析の際の留意点を把握した。

本研究での検討に基づいて、特に Pharmacometrics 領域については、欧米規制当局、海外アカデミア、国内外の学会等での情報収集の結果や、申請電子データを用いた解析及び課題の抽出の結果も踏まえ、医薬品開発における Pharmacometrics の手法を用いた既存知識の統合に関する考え方をまとめた素案を作成した。当該文書では、既存知識として複数の臨床試験データ等を利用・統合することで、審査プロセスでの評価への活用だけでなく、医薬品開発に資する新たな情報を得る方法にも応用可能であることについて、その理解を深めることも示すことができ、Pharmacometrics 領域を中心に、複数の臨床試験データ等に基づく既存知識の統合について、用いられる臨床試験データの種類の観点等から整理し、その利用実例についてもまとめることができた。

本研究では、先進的な技術、解析手法の利用や品目横断的な臨床試験データの解析及び疾患レジストリデータの解析を行う際の、またその結果を審査やガイドライン作成に用いることを想定した検討を行った。医薬品等の開発に関して段階的に得られる臨床試験データを用いた M&S の積極的な利用や、レジストリを含む RWD の利用については、医薬品開発の効率化に向けて今後も国内外で盛んに議論されると考えられ、関連するガイドラインの発出による臨床試験デザインや解析等の最適化も期待されていると考えられる。本研究では、先進的な取り組みに関する国内外の動向について整理すると共に、様々な手法やガイドラインの検討に申請電子データが利用可能であることを試行的に確認することができ、データ利用に関する考えをまとめることができたと考える。本研究の成果は、最新の手法の周知や議論のさらなる活性化に役立ち、さらに研究内容を事例として今後の PMDA 内での申請電子データを用いた審査関連事項の検討やガイドライン作成等を促進させることで、結果として医薬品開発に資するものとする。

In recent years, there have been many interests to improve the efficiency of drug development by utilizing advanced analysis methods for clinical study data obtained in the development stages and also data obtained outside of clinical trials. Such interests include the use of Modeling and Simulation (M&S), and the construction of disease models based on cross-product information, and the use of real-world data (RWD) including disease registries. This research was conducted to acquire the experience and to discuss specific issues regarding the use of advanced methods for analysis of various data and for cross-

product analyses.

With regard to the use of various types of study data for drug development, we reviewed published literatures and the latest activities of regulatory authorities overseas in relation to the cross-product use of clinical data. In addition, we collected information on the use of registry data in Japan and overseas, and confirmed that there were no major differences between the regions. In the area of pharmacometrics, we have established cooperative relationships with academia and regulatory authorities overseas that are actively working on this area. Based on the relationship, we conducted several internal training at the PMDA on the advanced analyses with overseas researchers as instructors, and held two open seminars with inviting prominent overseas experts in this field. Our activities promoted a deeper understanding of the analysis methods and technologies.

As for the use of cross-product analysis of study data, we conducted a performance evaluation of shrinkage estimate for the estimation of treatment effects in each region in a multi-regional clinical trial, which is addressed in the ICH E17 guideline. We applied the method to submitted study data of multiple drugs, and summarized points to be considered as a material for internal discussion in the PMDA. For the analysis of study data in the area of pharmacometrics, we organized the procedure for creating datasets from the submitted electronic study data in the PMDA. Also, as an experimental review-related utilization of the data, we analyzed the performance of a particular clinical study endpoint and different pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) models used for drugs with the same mechanism of action. As a research on the analysis of registry data, we gathered information on collecting, storing, and handling registry data with the cooperation of the organization that established actual disease registry, and internally summarized the points to be considered when analyzing registry data.

In the area of pharmacometrics, we have prepared a preliminary draft of the integration of existing knowledge from clinical studies using pharmacometrics methods in drug development, based on the results of information gathering as well as the analyses of submitted study data. The draft aims to deepen the understanding of using and integrating multiple study data as existing knowledge mainly in the area of pharmacometrics, from the perspective of the types of clinical trial data used, and also summarizes examples of their use.

In this research, we considered the use of advanced technologies and the cross-product analysis of study data, with the assumption that the results will be used for review and guideline development. The active use of clinical data obtained in stages of drug development and also RWD including registry data are expected to be actively discussed both in Japan and overseas to improve the efficiency of drug development. Also the optimization of design and analysis of clinical study by issuing and implementing related guidelines is expected. In this research, we summarized trends in advanced analysis methods, confirmed the possibility of utilization of electronic study data for evaluation of the analysis methods and development of points to be considered. The results of this research will contribute to the development of new drugs by providing the latest information and stimulating further discussion on the advanced methods, and by using the research as a case study to promote the utilization of submitted study data for review-related issues or development of guidelines within the PMDA in the future.