

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 患者レジストリーデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究
(英語) Utilization of real world evidence using patient registry data to support regulatory decision-making

研究開発担当者 (日本語) 群馬大学大学院保健学研究科 教授 林邦彦
所属 役職 氏名： (英語) Gunma University School of Health Sciences, Professor, Kunihiko Hayashi

実施期間： 平成28年6月15日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 研究デザイン開発のための生物統計学的検討と患者レジストリへの応用
開発課題名： 患者レジストリにおける信頼性基準の考え方
(英語) Statistical methods for innovative study design and applications of patient registries
Draft guidance for good patient registry practice – reliability standards

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療センター 臨床研究支援室長 中村治雅
所属 役職 氏名： 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 生物統計研究室長 田中紀子
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 室長 小林徹
国立研究開発法人 国立循環器病研究センター データサイエンス部長 濱崎俊光
国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長 鈴木 啓介
国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長 柴田大朗
(英語) National Center of Neurology and Psychiatry, Department of Clinical Research Support, Chief, Harumasa Nakamura
National Center for Global Health and Medicine, Biostatistics Section, Section Chief, Noriko Tanaka
National Center for Child Health and Development, Chief, Tohru Kobayashi
National Cerebral and Cardiovascular Center, Director of Data Science, Toshimitsu Hamasaki
National Center for Geriatrics and Gerontology, Innovation Center for Clinical Research, Head. Keisuke Suzuki
National Cancer Center, Center for Research Administration and Support, Biostatistics Division, Chief, Taro Shibata

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(1) 研究デザイン開発のための生物統計学的検討と患者レジストリへの応用

研究開発分担者：中村治雅、田中紀子、小林徹、濱崎俊光、鈴木啓介、柴田大朗

各分担者は、所属する医療研究機関（国立精神・神経医療研究センター、国立国際医療研究センター、国立成育医療研究センター、国立循環器病研究センター、国立長寿医療研究センター、群馬大学）で運営している患者レジストリを想定しながら、新たな臨床研究デザインの開発に向けての問題点の整理をするとともに、国内外の先行研究について生物統計学的な観点から文献的検討を行った。

新たな臨床研究デザインを患者レジストリデータに応用する場合の問題点として、不足する患者背景や有効性評価項目の情報、各情報の信頼性の確保（システムの仕様・要件、データマネジメント、データ標準化、モニタリング、SDV）、規制当局の受け入れなどが課題としてあがった。

研究デザインに関する文献検討では、比較対照として患者レジストリ活用事例、Zelen 型臨床研究の事例、レジストリー内ランダム化比較試験の事例など、承認申請に対応できる新たな研究デザインに参考となる先行研究が、医薬品、医療機器のそれぞれの分野で特定することができた。また、生物統計学的な文献的検討では、統計的因果推論の枠組みのもとで提案された傾向スコアを活用した解析事例、Bayes 流の解析を採用した事例、FDA CDRH（Center for Devices and Radiological Health）での事例等があげられた。

（2）患者レジストリにおける信頼性基準の考え方

研究開発分担者：柴田大朗

患者レジストリを活用する上で必要となる、データの信頼性基準の検討を行い、「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する基本的考え方（案）」を作成した。本研究においては、まず疾患毎の個別具体的なレジストリ設計・運用上の実態と課題を検討した。本研究班内の治療法開発研究を担う研究開発分担者、研究開発協力者からのレジストリ構築・運用に関する実態報告を踏まえ、疾患毎・目的ごとに多様性が高く、形式的・画一的なデータの信頼性基準を設けることは困難であり、レジストリの活用目的に沿って適切な水準を設けることが重要であるとの認識に至った。

そこで、患者レジストリデータを承認申請資料又は再審査申請資料として活用する場面に絞り、医薬品等に関する承認申請等の目的で患者レジストリを活用する際の、患者レジストリの設計や運用に係わる要求事項、及び、患者レジストリを医薬品等の承認申請等に活用する場合の申請企業に対する要求事項について、それぞれ、患者レジストリの設計・運用を行う者、及び、当該患者レジストリのデータを承認申請等に活用する者を対象として、基本的な考え方を提示する形でデータの信頼性基準に関する考え方（案）を作成した。

この考え方（案）では、目的、適用対象、データの信頼性の考え方（信頼性の基準と確認プロセス、患者レジストリ活用方法と信頼性の確認プロセスの関係、「希少疾病等の通常の治験等による開発が困難な領域における治験等の対照群等」としての活用を行う場合の信頼性の考え方）、レジストリの設計・運用に関する事項：患者レジストリ保有者が備える手順書等の例（参考）、承認申請資料等に提示される情報がその目的に合致するものであることを担保するために必要となる事項（データの信頼性担保に関する留意事項）、等を論点として取りあげた。

① Statistical methods for innovative study design and applications of patient registries

The study group members clarified the actual situation and problems when they would adapt a new study design to patient registries in their research institutes (National Center of Neurology and Psychiatry, National Center for Global Health and Medicine, National Center for Child Health and Development, National Cerebral and Cardiovascular Center, National Center for Geriatrics and Gerontology, and Gunma University). They pointed out critical issues that were unavailability of

patient characteristics and/or outcome variables, warranting reliability of information (database design and requirements, data management, standardization, monitoring, source data verification), and regulations for the acceptance of regulatory application.

We conducted systematic reviews of clinical trials and biostatistical papers. We identified the innovative study design such as trials that utilized patient registry as a control, Zelen-type clinical trials and registry-based randomized controlled trials for both pharmaceuticals and medical devices. We also identified studies that applied propensity scores and Bayesian approach, and examples accessed by the FDA Center for Devices and Radiological Health.

② Draft guidance for the reliability of patient registry data

The working group (Chief Investigator: Taro Shibata) drafted “Basic Principles on the Reliability of Patients Registry Data When Utilizing in the Application for Marketing Authorization and Post-Marketing Surveillance of Medical Products.” Firstly, the working group members clarified the actual situation and problems in database designing and data management based on their own patient registries. They concluded that it would be almost impossible to set the uniform reliability standards regardless of a very wide diversity of the registries in terms of diseases and purposes.

Therefore, they focused the draft document on utilization in regulatory application for marketing authorization and post-marketing surveillance of medical products. The draft document indicates requirements of the design and operation of patient registries for the patient registry holders and requirements of reliability of information presented in the regulatory application for the applicants /sponsors.

The draft document includes purpose, scope, principles on reliability of data (reliability standards and confirming process, confirming process depending on methods of utilizing patient registry, principles on reliability when utilizing as a control in unrandomizable clinical trials, e.g. trials for a very rare disease), issues of design and operations: examples of SOP for patient registry holders (for reference), and warranting the reliability of information presented in regulatory application (points of concerns regarding to warranting reliability of data).

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 5件）

1. SUGIMOTO T, HAMASAKI T, EVANS SR, SOZU T. Sizing clinical trials when comparing bivariate time-to-event outcomes. *Statistics in Medicine* 2017 (First published online: 24 January 2017 as DOI: 10.1002/sim.7225).
2. OCHIAI T, HAMASAKI T, EVANS SR, ASAKURA K, OHNO Y. Group-sequential three arm noninferiority clinical trials designs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2017, 27, 1–24.
3. ASAKURA K, HAMASAKI T, EVANS SR. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. *Biometrical Journal* 2016. (First published online: 19 October 2016 as doi: 10.1002/bimj.200800143).
4. SOZU T, SUGIMOTO T, HAMASAKI T. Reducing unnecessary measurements in clinical trials with multiple primary endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2016, 26, 631-643.
5. Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K, on behalf of the ORANGE investigator. ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol.* 2016, 15(7), 661-2.
6. 鈴木啓介, 新畑 豊, 鷺見幸彦. アルツハイマー病と新オレンジプラン 治療 治験中の薬物. *Clinical Neuroscience.* 2016, 34(9), 1031-4.
7. 佐治直樹, 島田裕之, 櫻井 孝, 武田章敬, 柳澤勝彦, 鈴木啓介, 伊藤健吾, 鳥羽研二. 日本における認知症克服の取り組み. *Medical Science Digest.* 2016, 42(14), 670-3.
8. 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 東海林幹夫, 羽生春夫, 尾内康臣, 片山禎夫, 渡辺千種, 鈴木啓介. Zonisamide による Lewy 小体型認知症の行動・心理症状への効果の検証—有効性探索試験—. *神経治療学.* 2017, 33(4), 566-71.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 患者レジストリデータを活用した臨床開発効率化のための研究デザインの開発, 林邦彦, AMED レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム, 2017/2/3, 国内
2. 神経難病治療薬の創薬への取り組み、レジストリの発展、ネットワークとの連携, 口頭, 中村治雅, 日本臨床薬理学会シンポジウム, 2016/12/3, 国内
3. クリニカル・イノベーション・ネットワークの取り組み, 口頭, 中村治雅, 日本臨床試験学会シンポジウム, 2017/01/27, 国内
4. Clinical Innovation Network-New strategy to improve the environment of the clinical development-, ポスター, 中村治雅, 武田伸一, American Society for Experimental NeuroTherapeutics Annual meeting, 国外
5. 小児循環器領域における薬物療法の臨床試験, 口演, 小林徹, 第8回日本循環器学会教育セミナー, 2016/10/15, 国内
6. Statistical monitoring of clinical trials with semi-competing risks outcomes. ポスター発表, Hamasaki T, Evans SR, Sugimoto T, Asakura K, ENAR 2017 Spring Meeting, March 12-15, 2017, 外国.
7. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential clinical trials with multiple

- co-primary endpoints, 口頭発表 (招待), [Hamasaki T](#), The 10th International Chinese Statistical Association International Conference, December 19-22, 2016, 外国.
8. Improving the Quality of Clinical Trials in Network for Clinical Stroke Trials, 口頭発表 (招待), [Hamasaki T](#), New Trends in Clinical Trials, November 23, 2016, 外国.
 9. Statistical monitoring of clinical trials with two event-time outcomes, 口頭発表 (招待), [Hamasaki T](#), National Central University Graduate Institute of Statistics Seminar, November 22, 2016, 外国.
 10. Early evaluation of efficacy in group-sequential clinical trials with two time-to-event outcome, ポスター発表 (ポスター賞受賞), [Hamasaki T](#), Sugimoto T, Asakura K, Evans SR, The 2016 ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop. September 28-30, 2016, 外国.
 11. Improved group sequential clinical trial designs when comparing two interventions using two time-event outcomes, 口頭発表 (招待), [Hamasaki T](#), The 2016 International Indian Statistical Association Conference on Statistics, August 18-21, 2016, 外国.
 12. Group-sequential clinical trials for comparing two interventions using two time-to-event outcomes, 口頭発表, [Hamasaki T](#), Sugimoto T, Asakura K, Evans SR. Joint Statistical Meetings 2016, July 30 - August 4, 2016, 外国.
 13. Improved group sequential clinical trial designs with multiple co-primary endpoints, 口頭発表, Asakura K, [Hamasaki T](#), Koenig F, Posch M, Joint Statistical Meetings 2016, July 30 - August 4, 2016, 外国.
 14. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints, 口頭発表 (招待), [Hamasaki T](#), The 25th South Taiwan Statistics Conference, June 24-25, 2016, 外国.
 15. Group-sequential three-arm noninferiority clinical trial designs, 口頭発表, [Hamasaki T](#), Ochiai T, Evans SR, Asakura K, Fukuda M, Yamamoto H, The 37th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, May 15-18, 2016, 外国.
 16. Interim monitoring of clinical trials with co-primary endpoints using predicted intervals, 口頭発表, Asakura K, [Hamasaki T](#), Evans SR, Hsiao CF, Fukuda M, Yamamoto H, The 37th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, May 15-18, 2016, 外国.
 17. Sample size determination in clinical trials with two time-to-event outcomes, ポスター発表, [Hamasaki T](#), Sugimoto T, Evans SR, Sozu T, DIA/FDA Statistics 2016 Forum, April 25-27, 2016, 外国.
 18. 認知機能が低下した被験者を対象とする治験におけるインフォームド・コンセント取得の現状. ポスター, [鈴木啓介](#), 伊藤健吾, 佐藤弥生, 伊藤文隆, 片山朱美, 本田 愛, 伊藤有香, 井上麻希, 佐藤倫子, 鈴木寿恵. 第16回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 2016 IN 大宮, 2016/9/19, 国内
 19. 認知症・軽度認知障害を対象とした治験における服薬アドヒアランスの実態について. ポスター, [鈴木啓介](#), 伊藤健吾, 佐藤弥生, 伊藤文隆, 片山朱美, 本田 愛, 伊藤有香, 井上麻希, 佐藤倫子, 鈴木寿恵. 第37回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/2, 国内
 20. 認知症治療における unmet medical needs の克服を目指した創薬の課題と展望—BPSD とレジ

ストーリーを中心にー. 口頭, 鈴木啓介, 伊藤健吾, 鷺見幸彦. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/3, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 現場の最前線から ～研究の”基盤を作る”の現場から～, 中村治雅, Rare Disease Day 2017(RDD2017) 「世界希少・難治性疾患の日」イベント, 2017/2/28, 国内.

(4) 特許出願

なし