

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	深町さえ子
<p>主論文題名： 市販 real world database の希少疾患用医薬品開発への応用可能性</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>希少疾患は、現在、世界的に約 7000 種類存在すると言われる。疾患ごとの患者数は少ないが、全ての希少疾患の患者数を合わせると、世界で約 4 億人にのぼると言われる。希少疾患の 8 割は遺伝性疾患であると言われ、生命に関わる慢性疾患が多い。希少疾患用医薬品の開発を促進するための施策は各極に存在するが、希少疾患のうち治療薬が存在する疾患は約 5%と少なく、多くの希少疾患において未だに有効な治療薬が存在しない。本研究の目的は、国内市販 Real world data (RWD) の希少疾患用医薬品開発への応用可能性を探ることであり、はじめに Real world data の医薬品開発への活用の現状を概説した後、2 つの希少疾患を対象にして検討を行った。</p> <p>序章 Real world data の医薬品開発への活用の現状</p> <p>Real world data (RWD) の定義は、各国の組織によって様々であるが、総じて、RWD とは、レセプト（保険診療の請求明細書）データ、電子医療情報、患者レジストリなどから診療や治療、保険請求のような一次目的の下で得られる医療情報のことである。RWD の活用を検討するにあたり、efficacy 及び effectiveness の定義は重要である。Efficacy は「理想的な状況、例えば高度に管理された Randomized Controlled Trial (RCT) において、プラセボと比較して治療介入が示す治療効果の程度」、effectiveness は「日常的な臨床診療における健康に対する良い効果」と定義される。Efficacy と effectiveness のアウトカムが必ずしも一致しないことがあり、この乖離のことを「efficacy-effectiveness gap」と言う。市販後の様々な意思決定において、effectiveness が考慮されることは重要である。また、例えば希少疾患用医薬品のように、承認審査時に efficacy や安全性の評価が限定的であったとしても承認し、市販後に RWD に基づいて effectiveness の評価を実施するという考え方がある。欧米では古くから RWD を医薬品の市販後安全性評価に用いてきた。また、ある特定の環境下においては、医薬品開発の efficacy 評価においても、補足的に RWD を利用する事例がある。現在、医薬品開発の efficacy 評価におけるより積極的な RWD の活用方法や、effectiveness 評価における RWD の可能性について、各極で検討が進められているところである。国内には複数の real world database があり、代表的なものは、保険者が保有する医療情報が集積されたデータベースとして、ナショナルデータベース (NDB) や株式会社日本医療データセンター (JMDC) データベースがある。医療機関が保有する医療情報を集積した主なデータベースとしてはメディカル・データ・ビジョン社 (MDV) データベースや PMDA が管理する MID-NET (Medical Information Database Network) 等がある。また、患者レジストリは、患者の状態や経験などの情報を集積したものであり、その目的は様々である。クリニカルイノベーションネットワーク (Clinical Innovation Network, CIN) 推進プロジェクトにおいて医薬品開発への活用を目的とした患者レジストリの構築が検討されているが、いずれもまだ、CIN 推進プロジェクトの構想にあるような、RCT が困難な場合の外部対照群としての利用や製造販売後調査への利用の可能性は評価されていない。個々のデータベースに利点と限界があり、使用用途を踏まえて適切なデータベースを選択することが重要である。</p>			

本研究では、希少疾患用医薬品の開発における MDV データベースの利用可能性を評価した。MDV データベースは、取り扱う医療機関数及び患者数が多いこと、10 年以上に亘って医療情報を集積していること、後期高齢者を含む全年代の患者が含まれること、といった特長を持つ。本研究では、発症頻度が低い希少疾患を研究対象とし、中でも比較的発症年齢が高い脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar Degeneration, SCD) や筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) を対象とし、進行が緩やかな SCD の長期追跡を行う目的があったことから、MDV データベースを選択して評価を行った。また、数多くある希少疾患の中で SCD と ALS を選択した理由は、両疾患には新薬が期待されており、このような疾患に対する新薬の開発や市販医薬品の評価を促進する手法を検討することに意義があると考えたこと、そして、両疾患は希少疾患の中でも比較的患者数が多いことから、本研究で疫学的分析を用いた新たなアプローチの検討を行うために適した疾患と考えたためである。

第 1 章 希少疾患用医薬品の使用実態下における長期投与時の有効性評価のための国内市販医療情報データベースの利用可能性に関する検討：脊髄小脳変性症

【目的】 SCD 治療薬タルチレリンの長期使用実態下における有効性 (effectiveness) 評価における MDV データベースの利用可能性を検討する。

検討 1. MDV データベースから得られる情報の特性調査

【方法】タルチレリン Phase3 試験時の患者選択基準および有効性評価項目を参照して、MDV データベースから得られる対象患者の背景情報や有効性評価に用いる情報を調査し、MDV から得られない情報については、それを補うあるいは代用としてどのような対応が考えられるかを検討した。

【結果・考察】MDV データベースからは、傷病名、年齢、性別、薬剤処方についての情報が得られた。罹病期間については、発症日に関する情報は無かったが診断日に関する情報が得られたため、発症日の代わりに診断日を用いることとした。疾患重症度や症状についての情報は得られなかった。SCD が進行すると発症する嚥下障害の有無や、嚥下障害に対して使用される可能性のある ACE 阻害薬の処方実態の情報は得られた。これらの情報を患者背景の群間比較の際に SCD の進行状況あるいは重症度の参考情報に資することは可能であると考えられる。また、有効性評価項目のうち、Phase3 試験時に使用した代替のエンドポイントである全般改善度、運動失調症候に関するデータは得られず、日常動作については嚥下障害のみ情報が得られた。嚥下障害については、傷病名と ICD-10 コードの情報があることからある程度正確に把握ができると考えられた。MDV データベースを利用した研究においては、エンドポイントが傷病名として捉えられるものを選択することが推奨される。一方、真のエンドポイントのうち、死亡については外来患者での死亡の情報は得られず、退院時死亡の情報のみであるため正確な把握は困難であると考えられた。

検討 2. 処方実態下におけるタルチレリンの有効性評価

【方法】検討 1 の検討結果に基づいて、MDV データベースの中で傷病名が「脊髄小脳変性症」の患者を抽出し、さらにタルチレリン Phase3 試験の選択基準を満たす患者を選択して、観察期間中にタルチレリンを処方された群 (タルチレリン処方群) とタルチレリンを処方されなかった群 (タルチレリン非処方群) に分けた。有効性評価のために用いたイベントは、嚥下障害及び死亡とし、両群のイベント発生を Kaplan-Meier (KM) 法で解析した。有効性評価期間は観察開始日から 5 年間とした。観察期間内に、嚥下障害或いは死亡を確認できないまま MDV データベース上から消えた患者や、タルチレリンの処方が中断された患者は打ち切りとした。なお、全ての統計解析は、SPSS version 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) を使用して実施した。

【結果】MDV データベースの中で傷病名が「脊髄小脳変性症」の患者 5,550 例の中から、タルチレリン Phase3 試験の選択基準等を参考にして対象を抽出した。タルチレリン処方群とタルチレリン非処方群の間で、診断日の年齢、観察開始日の年齢、及び性別に差はなかったが、罹病期間には差があった。また、両群で ACE 阻害薬の処方実態に差は無かったが、嚥下障害の既往はタルチレリン処方群の方が高かった。観察開始から 5 年間の嚥下障害と死亡をイベントとした KM 曲線では、いずれもタルチレリン処方群が非処方群より統計学的に有意に高い有効性を示した ($P < 0.001$)。嚥下障害については、Phase3 試験においてタルチレリン投与 28 週及び 52 週での有効性が確認されたが、本研究においても 52 週でタルチレリン処方群が非処方群より有意に高い有効性を示した。観察開始から 52 週間後の評価時点における累積打ち切り率は観察開始時点の患者数の約 41% (非処方群) 及び約 34% (処方群)、5 年後の評価時点では両群ともに約 90% であった。

【考察】MDV-DB から本研究を行うのに十分な SCD 患者数が得られた。タルチレリン処方群の方が重症の患者を含んだ可能性があるが、処方群の方が嚥下障害未発生率及び生存率が有意に高かった。しかしながら、観察期間 5 年間の累積打ち切り率は 90% と、質の高い RCT のひとつの目安である中止・脱落率 20% と比べて著しく高く、精度の高い評価は難しい。一方、観察期間 52 週間での累積打ち切り率はタルチレリン Phase3 試験の 52 週時点における中止・脱落約 36% とほぼ同じであったことから、本研究においても Phase3 試験と同様に 52 週間でのタルチレリンの嚥下障害に対する効果は確認されたと考える。MDV データベースは匿名加工情報であり、患者個人単位で複数医療機関を受診した情報を連結できないため、来院を中止したり転院した後の追跡ができないことは限界である。MDV データベースを利用して、SCD の嚥下障害について 52 週でのタルチレリンの効果を使用実態下で確認できたが、所期の目的であった SCD における治療薬の 5 年間長期投与の有効性 (effectiveness) 評価を行うことはできなかった。

【研究倫理審査】承 171011-1「市販診療情報データベースを用いた脊髄小脳変性症に対するタルチレリンの長期投与の有効性に関する探索的な検討」

第 2 章 希少疾患用医薬品の開発における外部対照群としての国内市販医療情報データベースの利用可能性に関する検討：筋萎縮性側索硬化症

【目的】希少疾患用医薬品の開発における外部対照群としての MDV データベースの利用可能性を検討する。

【方法】MDV データベースから ALS 治療薬リルゾールを処方されなかった群 (リルゾール非処方群) を作成し、国内外リルゾール Phase3 試験プラセボ群と気管切開を伴わない生存率を KM 法で解析した。また、同様に、リルゾールを処方されなかった群 (リルゾール処方群) を作成し、国内外リルゾール Phase3 試験リルゾール群及び海外セレコキシブ Phase3 試験プラセボ群 (71% の ALS 患者が基礎治療としてリルゾール処方を受けている) と気管切開を伴わない生存率を KM 法で解析した。日本のリルゾール Phase3 試験成績における KM 曲線は、プラセボ群及びリルゾール群における予後の High risk 群と Low risk 群の生存表を用いて推定したものを統計学的な比較に用い、High risk 群と Low risk 群の KM 曲線を視覚的な比較に用いた。High risk と Low risk を規定する因子は、年齢、罹病期間、発症部位、体重、肺活量、視覚的評価スケール、筋力、臨床医の一般的な重症度の印象などである。観察期間内に、気管切開或いは死亡を確認できないまま MDV データベース上から消えた患者は打ち切りとした。気管切開は、診療行為情報から特定し、死亡については退院時死亡を用いた。なお、全ての統計解析は、SPSS version 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) を使用して実施した。

【結果】MDV データベースの中で傷病名が「筋萎縮性側索硬化症」の患者 2,320 人の中から、リルゾール Phase3 試験の選択基準等を参考にして対象を抽出した。Phase3 試験と比較して、患者背景（性別、年齢、体重）に統計学的に有意な差はなかったが、罹病期間には有意な差があった（t 検定）。診断確実度のグレード、努力性肺活量、疾患の重症度に関する情報は得られず、比較できなかった。MDV データベースのリルゾール非処方群の生存率は、日本のリルゾール Phase3 試験のプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く（ $P < 0.001$ 、Landmark 解析*）、海外のリルゾール Phase3 試験のプラセボ群と比べても統計学的に有意に高かった（ $P < 0.001$ 、Landmark 解析なし）。リルゾール非処方群の観察終了時点の累積打ち切り率は、Landmark 解析を行った場合 46%、Landmark 解析を行わない場合は 52%であった（*Landmark 解析：観察開始から 3 ヶ月後を新たな観察開始時点とする解析）。MDV データベースのリルゾール処方群の気管切開を伴わない生存率は、国内 Phase3 試験のリルゾール群と比べて有意に高く（ $P < 0.05$ 、Landmark 解析）、リルゾール群の Low risk 群とは変わらなかったが、High risk 群よりも有意に高かった。MDV データベースのリルゾール処方群の気管切開を伴わない生存率は、海外のリルゾール Phase3 試験のリルゾール群と比べて有意な差は無かった（ $P = 0.319$ 、Landmark 解析なし）。さらにこの 2 群とセレコキシブ Phase3 試験プラセボ群の KM 曲線を視覚的に比較したところ、セレコキシブ Phase3 試験プラセボ群の気管切開を伴わない生存率は、海外リルゾール Phase3 試験リルゾール群及び MDV データベースのリルゾール処方群の気管切開を伴わない生存率よりも高い傾向にあった。KM 曲線の統計学的な比較は、セレコキシブ Phase3 試験の生存表を入手できなかったため実施できなかった。なお、セレコキシブ Phase3 試験の有効性評価項目は観察開始後 12 ヶ月の気管切開を伴わない生存であり、MDV データベースのリルゾール処方群やリルゾール Phase3 試験の有効性評価項目は観察開始後 18 ヶ月の気管切開を伴わない生存であった。観察終了時点の累積打ち切り率は、Landmark 解析を行った場合、MDV データベースのリルゾール処方群が 58%、国内リルゾール Phase3 試験リルゾール群が 43%であり、Landmark 解析を行わない場合は、MDV データベースのリルゾール処方群が 70%、海外リルゾール Phase3 試験リルゾール群が 35%であった。

【考察】MDV データベースのリルゾール非処方群が「基礎治療としてリルゾールが投与されていないプラセボ群」の代わりになりえるかどうかを検討したところ、MDV データベースのリルゾール非処方群の気管切開を伴わない生存率は、国内外リルゾール Phase3 試験のプラセボ群より有意に高かった。この 2 群比較結果の理由として、治療薬が無い時代のリルゾール国内 Ph3 試験には、罹病期間が長く重症の患者が多く参加した可能性がある。また、MDV データベースの非処方群は軽症だったと考えられる。それは、Phase3 試験では群間で重症度を揃えるが、real world では重症例が薬剤処方対象となる（非処方群には重症例が含まれない）可能性があること、処方群の方が罹病期間が短かったためである。また、データが集積された時期の違いが気管切開を伴わない生存率の違いに関与した可能性がある。ALS の自然歴が時代と共に改善しているという報告もあることから、RWD を外部対照群として使用する場合には、結果を比較する臨床試験の実施時期とできるだけ近い時期に集積された RWD を用いることが望ましいと考える。次に、MDV データベースのリルゾール処方群が「基礎治療としてリルゾールが投与されているプラセボ群」の代わりになりえるかどうかを検討した。国内 Phase3 試験ではリルゾールはプラセボと比較して生存率に有意差はなく、海外 Phase3 ではプラセボと比較して生存率は有意に高かったことから、日本と海外でリルゾールの治療効果に差がある可能性がある。また、MDV データベースのリルゾール処方群の生存率が国内リルゾール群の High risk 群よりも有意に高く Low risk 群とは変わらなかったことも考慮すると、リルゾール非処方群とプラセボ群の比較解析と同様に、ALS の病勢進展が以前よりも緩やかになってきていることも理由として考えられる。

なお、海外で2000年代初期にALS治療薬として開発されていたセレコキシブのPhase3試験プラセボ群（71%が基礎治療としてリルゾールの処方を受けている）の気管切開を伴わない生存率は、海外リルゾールPhase3試験リルゾール群よりも高く、この結果については、ALSの生存率が改善してきているという過去の報告と一致する。観察終了時点の累積打ち切り率は、リルゾールの平均処方日数は197日であり、MDVデータベースのリルゾール処方群を18ヶ月間「リルゾールが基礎治療として投与されているプラセボ群」の代わりに外部対照群として用いることは難しいと考えられた。

MDVデータベースは転院後の患者を追跡できず、外来患者の死亡情報がない。また、MDVデータベースは、従来、本研究と異なる目的で構築されたデータベースであるため、個々の研究目的の下で参照したいデータの全てが必ずしも含まれるわけではない。以上のことから、新薬の承認申請のためのPhase3試験における精度の高い外部対照群を、現在のMDVデータベースから作成することは困難と考えるが、新薬の開発継続を判断するための臨床試験における外部対照群としてならば利用可能かもしれない。

【研究倫理審査】承170314-1「MDVデータベースを用いた後ろ向き自然歴データとしての国内電子カルテ情報の利用可能性検討」

結語

MDVデータベース上に登録されていたSCD患者数及びALS患者数は、いずれも2012年度医療受給者証保持者数の2割超であり、希少疾患ではあるが、MDVデータベースからかなりの症例数が得られることが分かった。また、MDVデータベース上で傷病名や診療行為情報として特定できるイベントであれば、比較的正確に捉えられる可能性がある。さらに、観察期間が短期間であれば脱落率が許容範囲内に収まり評価の精度を増すと考えられることから、短期間で評価が可能な有効性評価項目に関する情報がMDVデータベースに存在すると、より精度の高い研究が可能になると期待される。

一方、2つの疾患を対象にした本研究より、以下のようなMDVデータベースの限界が特定できた。MDVデータベースからは疾患の発症日を得られないため、罹病期間を実際より短く見積もってしまう可能性がある。また、疾患の重症度に関する情報が得られないため、疾患の重症度に基づく考察に制約が生じる。さらに、外来患者の死亡情報は得られないため、外来と入院の全死亡をイベントとする精度の高い研究は困難である。そして、打ち切り例が多いため、長期追跡には限界がある。

MDVデータベースがより活用されるためには、追跡性を上げるために他データベースと患者単位で連結することや、疾患重症度や運動機能などの患者選択基準やエンドポイントとなるより詳細な患者情報を追加することが望まれる。このような情報はMDVデータベースよりも、患者レジストリで得られることが考えられ、今後は患者レジストリの充実が図られることが期待される。現在国内では、ALS及びSCDの患者レジストリが構築されてきている。一方で、患者レジストリを持たない希少疾患は未だ多く、また、前向きデータ収集には時間を要することから、治療薬の開発を促進するために、既存のRWDの利用可能性を検討することには、依然として意義があると考えられる。

主論文に関する原著論文

Saeko Fukamachi, Masayuki Hashiguchi, Kunihiro Takahashi, Mayumi Mochizuki

Exploratory evaluation of a commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience* Volume 6, Issue 4, 94-99, 2018
<https://doi.org/10.1111/ncn3.12198>