

博士学位論文 2018（平成30）年度

市販 real world database の
希少疾患用医薬品開発への応用可能性

要約版

慶應義塾大学大学院薬学研究科

深町 さえ子

目次

緒言	1
序章 Real world data の医薬品開発への活用の現状.....	3
第1章 希少疾患用医薬品の市販後の使用実態下における有効性評価のための国内市 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.....	10
1. 背景と目的	10
2. 検討1. MDV データベースから得られる情報の特性調査.....	11
2.1 方法.....	11
2.1.1 対象データベース.....	11
2.1.2 特性調査	11
2.2 結果.....	11
2.3 考察.....	12
3. 検討2. 処方実態下におけるタルチレリンの有効性評価	13
3.1 方法.....	13
3.1.1 対象患者	13
3.1.2 有効性評価項目	13
3.1.3 観察開始日.....	13
3.1.4 Kaplan-Meier 曲線の比較.....	14
3.1.5 倫理.....	14
3.2 結果.....	14
3.2.1 解析対象者の抽出.....	14
3.2.2 Kaplan-Meier 曲線の比較.....	15
3.3 考察.....	16
4. 小括	18
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.....	20
1. 背景と目的	20
2. 方法	21
2.1 MDV データベースからのデータ抽出.....	21
2.1.1 対象患者	21
2.1.2 観察開始日.....	21
2.2 データ解析.....	21

2.2.1 有効性評価項目	21
2.2.2 参照したデータ	22
2.2.3 Kaplan-Meier 曲線の比較	22
2.3 倫理.....	23
3. 結果	23
3.1 解析対象者の抽出.....	23
3.2 MDV データベースのリルゾール非処方群と国内外リルゾール Phase3 試験のプラ セボ群の Kaplan-Meier 曲線の比較.....	24
3.3 MDV データベースのリルゾール処方群と、国内外リルゾール Phase3 試験リルゾ ール群及びセレコキシブ Phase3 試験プラセボ群の Kaplan-Meier 曲線の比較	25
4. 考察	26
5. 小括	30
総括	31
謝辞	33
学位対象論文	34
参考文献.....	35

緒言

希少疾患は、現在、世界的に約 7000 種類存在すると言われる¹。

希少疾患は患者数の少ない疾患のことであるが、その定義は各国で異なり、患者数が、日本では 1 万人に 4 人未満（5 万人未満、但し対象疾患が指定難病の場合はその限りではない）²、米国では 20 万人未満（1 万人あたり 7 人未満）、欧州では 1 万人に 5 人以下の疾患を指す³。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⁴。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、米国は 1983 年に **Orphan Drug Act** を施行、日本は 1993 年薬事法を改正（希少疾病用医薬品の研究開発促進を目的とした薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究進行基金法の改正）、欧州は 1999 年に **Orphan Medicinal Product Regulation** を施行し、共通して設定されている製薬企業へのインセンティブは、通常の新薬よりも長い市場独占期間、研究費助成や審査料の減額といった経済的措置等である。しかしながら、希少疾患のうち治療薬が存在する疾患は約 5%と少なく⁵、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。

希少疾患用医薬品の開発における課題は、症例集積が少なく疾患の発症機序に関する研究が困難である、確立した診断方法が存在しないため当該疾患であることを適切に特定される患者数が少ない、患者の分布が分からない、新薬の評価を行うのに十分とされる症例数が存在しない、或いは症例数を集めるには時間を要する、など多岐にわたる。従来、医薬品開発において推奨されている無作為化比較試験（**Randomized Controlled Trial: RCT**）は、希少疾患用医薬品の開発においては、目的治療群と対照群に割り付ける患者数の確保という観点から、困難な場合がある。また、希少疾患用医薬品のようにアンメットメディカルニーズが高い医薬品の場合などは、治験における評価が限定的であっても、市販後に再確認することを条件として承認される場合があるが、承認後の再確認が十分ではないという報告もある⁶。このような、希少疾患用医薬品の開発における課題に対して、**real world data (RWD)** を活用しうることが認識されてきている。

FDA は RWD を「様々な情報源から日常的に集積される、患者の健康状態や医療がもたらした結果に関するデータ（情報源は、患者レジストリ、**electric health record: EHRs**、診療報酬請求データベースなど）」と定義している。RWD は、欧米において医薬品の市販後安全性評価の目的で活用されており、日本においても 2018 年 4 月より改正 GPSP 省令の下で医薬品の市販後有効性及び安全性評価の目的で RWD の利活用が認められている。また、希少疾患用医薬品の開発において、欧米では RWD を活用した効率的な臨床試験が実施されているが、日本においては RWD を活用する環境の整備が行われているところであり、厚生労働省が主導す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、RCT が困難な場合の対照群データとして疾患レジストリデータを承認申請資料に含めることや、市販後の有効性及び安全

性の評価における活用を目指している。RWD の更なる活用法として世界的に検討が進められているのが、RWD を用いた市販医薬品の使用実態下における有効性

(effectiveness) 評価である。市販後に RWD を利用して医薬品を再評価するアプローチは、日米欧の規制当局によりそれぞれ検討されてきた。

本研究の目的は、国内市販 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、2 つの希少疾患を対象にして、以下の研究を行った。1 つ目の研究では、脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar Degeneration, SCD) をテーマに、世界の中でも日本でのみ治療薬として承認されているタルチレリンについて、市販 RWD を用いて、治験や製造販後調査の評価期間を超える長期間の使用実態下における有効性評価への利用可能性を検討した。2 つ目の研究では、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) をテーマに、治験における市販 RWD の外部対照群としての利用可能性を検討した。既存の市販医療情報を利用することにより、医薬品評価に要するコスト低減や期間短縮が期待できる。

数多くある希少疾患の中で ALS と SCD を選択した理由は、両疾患は希少疾患の中でも QOL が低く、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。

序章 Real world data の医薬品開発への活用の現状

Real world data と Real world evidence の定義

Real world data (RWD) の定義は、各国の組織によって様々である。

FDA は「様々な情報源から日常的に集積される、患者の健康状態や医療がもたらした結果に関するデータ」、EU Innovative Medicines Initiative (IMI) Get Real project は「高度に管理された RCT では収集できない保健介入 (health interventions) の効果 (例えば、安全性、effectiveness、資源利用など) に関するデータの総称」、ISPOR (国際医薬経済・アウトカム研究学会、International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) は「標準的な RCT では集められないデータであり意思決定に用いるもの」と定義している。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。

Real world evidence (RWE) の定義は「RWD の解析からもたらされるエビデンス」のように比較的統一されている。

Efficacy-Effectiveness Gap

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 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。RCT は、予め定めた基準に従って、ある程度背景情報が揃った患者を対象にした試験を行う一方で、市販後にはより多様な背景を持つ患者に使用される。そのため、RCT で確認した efficacy のアウトカムが、必ずしも市販後の使用実態下での effectiveness と一致しない、すなわち使用実態下では再現されないことがある。逆に、RCT で明確な efficacy が示されていない場合でも、市販後の使用実態下で effectiveness が示される場合もある。この乖離のことを「efficacy-effectiveness gap」⁷ 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。一方、医薬品開発中にはその医薬品はまだ市販されていないので effectiveness の情報が存在しないが、市販後には effectiveness の情報が蓄積されていくことを考慮し、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。

米国における RWD 及び RWE の活用の現状

FDA は以前から RWD を医薬品の市販後安全性評価に用いてきた。センチネルシステムには 2018 年 8 月現在、複数のデータ元から統合した 1 億人以上の電子的な医療情報が含まれ、安全性のモニタリングや評価に活用されてきた。

また、医薬品開発の efficacy 評価においても、補足的に RWD を利用する事例はある。特に、疾患の経過が予測可能ながんや希少疾患では、単一介入群試験を実施して、外部対照群と比較することで医薬品の評価を行う手法が受け入れられてきた。外部対照群には、過去の臨床試験や臨床現場における患者データを集めた群（ヒストリカルコントロール）と、同時期であるが異なる環境で取得した患者データ群の 2 種類がある。例えば、フィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞 B 細胞性急性リンパ性白血病の適応症に対するブリナツモマブは、単一介入群試験成績とヒストリカルコントロールを比較した結果を基に承認申請し、2014 年に FDA から迅速承認を受けた。希少疾患である進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP）の治療薬として Clementia 社が開発中の palovarotene は、単一介入群試験成績と、外部対照群として、ヒストリカルデータ（過去の臨床試験におけるプラセボ群のデータ）及び前向き多施設共同 FOP 自然歴試験成績を比較評価した結果⁸を基に FDA 申請する予定である。このように米国では、希少疾患用医薬品の承認前の有効性及び安全性評価において、単一介入群と RWD を利用した外部対照群を比較評価する手法が用いられている。なお、ブリナツモマブ及び Eteplirsen は、FDA の指示を受けて、臨床的なベネフィットを確認するための介入試験（confirmatory study）を追加で実施している。

FDA は、2016 年に可決した 21st Century Cures Act を受けて、effectiveness 評価における RWD の可能性を探索する目的で「RWE プログラム」⁹を 2018 年 12 月に公表した。このプログラムの中で、RWD を利用した effectiveness 評価試験として例示されているのは、RWD として得られる情報はそれを用い、各治験において必要な特定の情報（例えば運動負荷試験や X 線画像分析の結果など）は RCT で収集するハイブリッドデザインや、外部対照群を置いた単一介入群試験及び観察試験である。これらの試験成績に基づいて市販医薬品の effectiveness が評価され、添付文書上の記載が変更される。例えば、長期間投与時の efficacy の情報が不十分なまま承認された医薬品について、市販後に長期投与時の RWE が確認できれば添付文書の記載が変更される可能性がある。

一方、レセプトデータベースを用いた観察研究で RCT の結果を再現できるかどうかを確認する研究が、Brigham & Women's Hospital、Harvard Medical School 及びヘルスケアデータ企業 Aetion の連携により 2017 年から開始されており、FDA はこの研究に投資している。もしも RWD が RCT の結果を再現できれば、RWD の利用可能性に関する議論がさらに広がりを見せることが予想される。

欧州における RWD 及び RWE の活用の現状

欧州 EMA (European Medicines Agency) も米国と同様に、医薬品の市販後安全性評価においては既に RWD を利用している。

また、市販後の effectiveness 評価に患者レジストリを活用した例がある。BioMarin が販売する希少疾患モルキオ A 症候群の治療薬 Elosulfase alfa (Vimizin as trade name) は、2014 年に EU で承認を受けた。承認前に一定の効果が認められていたが、一生涯の投薬が必要であるにもかかわらず長期の effectiveness 評価データが無かったため、UK の NHS (National Health Service) は BioMarin と相談し、患者レジストリを活用して 5 年間の effectiveness 評価を実施することとなった。Effectiveness を確認できない場合は保険償還対象から外れ、患者にとっては治療の中断も選択肢となる。このように市販後に医薬品の effectiveness 評価を実施することは、患者はもちろんのこと、保険者にとっても意義が大きい。

医薬品開発における RWD の活用について、EMA の 'Guideline on Clinical Trials in Small Populations.' によると、「患者数が少ない疾患であっても、同じ試験の中に対照群を設定する手法が望ましいが、それも困難な場合には、外部対照群も受け入れ可能である¹⁰⁾」としており、ヒストリカルデータや疾患の自然経過に関する情報 (患者レジストリから収集するなど) を比較対照として、医薬品の有効性や安全性を評価する方法が例示されている。EMA の患者レジストリイニシアチブ (2014 年～) では、患者レジストリを、医薬品の市販後のみならず開発段階で利用しうる RWD の情報源と捉えている。具体的には、希少疾患のような患者数が少ない疾患領域において、患者レジストリの情報から得られる疾患の自然歴情報を RCT の補足情報として利用し、開発段階の医薬品を評価する、開発段階で RCT を実施できない場合に患者レジストリデータを外部対照群として利用する、といった方法がある。また、同イニシアチブでは、患者レジストリが存在しない疾患では新規に患者レジストリを構築する手助けをする考えである。既存の患者レジストリも有効に活用できるように、レジストリ間で情報管理様式を統一してデータを連結して研究者・製薬企業・規制当局等に開放することや、レジストリの安定的な管理の実現等を目指している。

日本における RWD 及び RWE の活用の現状

欧米に比べると、我が国における RWD 及び RWE の活用は遅れをとってきたが、近年、検討は活発化し、様々な制度が導入されてきている。

日本における市販後の医薬品評価は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（通称 GPSP 省令）の施行に基づいて行われていたが、2018 年 4 月に改正 GPSP 省令が施行され、医薬品の製造販売後調査の区分として「製造販売後データベース調査」が新規に追加された。この調査は、RWD を用いた製造販売後調査に基づき、申請資料を収集・作成することを可能にするものである。国が主導して構築した real world database である MID-NET（Medical Information Database Network）は、厚生労働省が選定した協力医療機関 10 拠点 23 病院の保有する電子カルテやレセプト、DPC データ等を統合したデータベースである。当初、医療関係者からの報告に依存せずに副作用を直接把握して評価することを目的として構築されたが、2018 年 4 月より、製薬企業が実施する製造販売後調査等の利用目的にも開放された。製薬企業は、改正 GPSP 省令に基づく製造販売後調査を検討するにあたり、MID-NET を含む real world database の活用を検討できるようになった。従来の手法では製薬企業が大規模な製造販売後調査等を実施するために長期間かつ莫大な調査コストが必要とされてきたが、これをデータベース解析で代替することにより、製薬企業や医療機関における人的・財政的負担が大幅に軽減することが期待されている。また、従来の使用成績調査は調査対象医薬品の使用例のみを対象とした調査であったため、発現した事象が調査対象医薬品によるものなのかどうかを判定することが困難であったが、製造販売後データベース調査では、比較対照（類薬使用例や非使用例）を設定できるため、比較対照群と調査対象医薬品使用群の間で事象の発現状況を比較することで、発現した事象と調査対象医薬品の関連を検討できるという利点がある。

また、2017 年 10 月に施行された「医薬品条件付き早期承認制度」は、重篤であって有効な治療法が乏しく、評価のための一定のデータはあるが患者数が少ない等の理由で新たな検証的臨床試験の実施が困難な疾患等を対象とする医薬品について、早期承認により患者アクセスを迅速化し、RWD に基づく市販後の医薬品評価を許容する制度である。本制度の下で企業による承認申請を促すために、現在、厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会において、本制度の適用要件等を法令上明確化するべく、薬機法の改正に向けた議論が進められている。

さらに、国が主導するクリニカルイノベーションネットワーク（Clinical Innovation Network, CIN）推進プロジェクトは、患者レジストリを活用した臨床開発のインフラ整備を目的としており、将来的には、患者レジストリデータを、RCT が困難な場合に外部対照群として利用したり、製造販売後調査に利用して再審査申請の評価資料とする構想がある。この構想を実現するため、日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development, AMED）の研究班では、医薬品・医療機器総合機構

(PMDA) の助言を得ながら、筋ジストロフィー、ALS、がん領域、脳神経外科（医療機器）の患者レジストリの構築に取り組んでいる。

国内の real world database

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は、厚生労働省が管理する、医療保険（国民健康保険、政府管掌健康保険、組合管掌健康保険、共済組合、後期高齢者医療制度）の全保険者のレセプトデータと特定健診等のデータを含む、ナショナルデータベース（NDB）がある。当初、医療費の適正化を目的として 2009 年 4 月からデータが集積されてきたが、本来目的以外の目的（医療サービスの質の向上や学術研究の発展に資する分析や研究）においても、2011 年から第三者提供を実施している。NDB の利点は、全年齢の 1 億人規模のデータが格納されていること、追跡性が高いことである。一方で、NDB は公共のものであるため公益性を確保する必要があることから、第三者提供にあたっては利用環境や抽出項目に厳しい制約がある。民間で購入して利用しやすいのは、株式会社日本医療データセンター（JMDC）が取り扱う、複数の組合管掌健康保険加入者のレセプトデータベース（2005 年 1 月集積開始）である。データベースには、医科レセプト、調剤レセプト、健康診断データ等を含む。2018 年時点で総登録者数は約 560 万人である。本来目的は健康保険組合の被保険者の受療状況の評価や保険事業の方針決定であるが、二次利用が可能になっている。患者単位で医療機関を問わず初診からの受療行動が記録されており追跡性は高いが、所属企業を退社後は追跡が不能であり 65 歳以上のデータはほとんど無く、後期高齢者医療制度に移行する 75 歳以上のデータは全く無い、という限界がある。

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が、JMDC、メディカル・データ・ビジョン社（MDV）、PMDA、リアルワールドデータ株式会社にて管理されている。

JMDC は、複数の医療機関が保有する DPC データを 2014 年 4 月から集積・管理している。総登録者数は約 540 万人である。患者単位での追跡性がなく他院で受けた医療行為（診断や投薬）が不明である、という限界がある。

MDV は、全国 372 の急性期医療機関（全急性期医療機関の約 22%）を対象とした入院及び外来の DPC データを 2008 年 4 月から集積しており、総登録者数約 2,490 万人である。2016 年時点で、247 機関約 1,439 万人のデータが二次利用可能な状態であり、この機関数及び患者数の多さが MDV データベースの利点である。一方、患者単位での追跡性がなく他院で受けた医療行為（診断や投薬）が不明である、という限界がある。

PMDA が 2009 年 1 月より集積・保有するのが MID-NET（Medical Information Database Network）である。MID-NET は、10 拠点 23 病院の協力医療機関の検査結果等を含む電子カルテデータやレセプト、DPC データ等をデータベース化して、それらを解

析するためのネットワークである。医療関係者からの報告に依存せずに、副作用を直接把握して評価することを目的として、国の医療情報データベース基盤整備事業で構築されたが、2018年4月より、製薬企業が実施する製造販売後調査等の利用目的にも開放された。2018年4月時点での総登録者数は400万人を超える。MID-NETの利点は、検査値を入手できることとデータ更新頻度が最短で一週間であることである。一方、MID-NETは協力医療機関が限定されているため、他の医療機関の追跡性（来院前や転院後等）や集団の網羅性には限界がある。また、MID-NETの利活用目的には、行政機関、製薬企業又はアカデミアが実施する公益性の高い調査・研究も含まれるが、当面の間は、厚生労働省が開催する「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発要請がされた医薬品についての使用実態調査や、国の行政機関、自治体及び独立行政法人（日本医療研究開発機構（AMED）など）からの公的研究費による研究に限られる。

リアルワールドデータ株式会社は、2015年より、検査結果を含む電子カルテデータやレセプト、DPCデータを統合したデータベースを管理している。2018年10月時点で登録されている医療機関は170機関、2017年時点で25医療機関約450万人分のデータが二次利用可能な状態である。検査結果を含むことは利点であるが、データ更新頻度が2～6ヶ月と、他のデータベースと比べるとやや少ない。

保険薬局が保有する院外処方箋データが、株式会社医薬総合研究所（Japan Medical Information Research Institute, JMIRI）により2006年1月より集積管理されている。検査値等のアウトカム、院内処方や入院治療などはわからないが、薬剤の処方実態、変薬状況が施設や患者別に確認できるというメリットがある。

これまでに述べてきた各データベースを使用した研究事例を以下に示す。

NDBについては、急性期脳卒中診療におけるt-PA療法の普及及び地域格差に関する研究、抗菌薬使用動向調査、高齢者における医薬品の使用状況調査、心疾患患者における腎障害併発時の降圧薬の使用実態調査などの他、医療費調査、患者数推定、医薬品の安全性リスク解析、疾患の地域差などをテーマにした研究成績が、2017年3月時点で105件公表されている。JMDCについては、ステロイド長期処方患者における骨粗鬆症管理及び治療実態調査、安全性に関する添付文書改訂前後のパーキンソン病治療薬の処方実態比較調査、虚血性心疾患患者における心臓リハビリテーションの実施実態調査などの他、疾患リスク評価、医療経済学的評価、ワクチンのeffectivenessなど2018年11月現在で、計158件の研究成績が公表されている。MDVデータベースについては、高血圧治療における第2第3選択薬の実態調査（Hiroiら、2016）、多発性硬化症の治療及び治療費の実態調査（Oginoら、2016）、ヒトパピローマウイルス（HPV）関連疾患の治療費調査

（Mizukamiら、2018）、前立腺がんの治療実態調査（Cheungら、2018）など計47件の研究成績が公表されている。MID-NETについては、ランマーク皮下注による重篤な低カルシウム血症の評価、プラザキサによる出血リスク評価など医薬品使用時の安全性リスク評価を主な目的としており、一部の結果概要は、国内学会等で紹介されている。リアルワ

ールドデータ株式会社及び JMIRI のデータベースを使用した研究成果については、現時点では確認できていない。以上のように、既存の国内 **real world database** を使用した研究の主な目的は、医療現場における診療や処方、医療費等の実態調査や市販されている医薬品や治療の安全性リスク評価であり、治験の外部対照群としての活用や、希少疾患用医薬品の製造販売後の有効性評価のための活用については、ほとんど事例が見当たらない。

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。そのため、個々の目的に沿って特定のデータ項目が収集されることから、ある研究のために作成したレジストリの一次利用においては、研究に必要なデータ項目のうち収集可能な情報は概ね確保されるであろうが、既存のレジストリを二次利用する場合には、レジストリの作成目的と二次利用の研究目的が異なれば必要なデータ項目等の欠如により情報が不足する可能性がある。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おり、関連する AMED 研究班で4つの疾患レジストリ（筋ジストロフィー）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、がん領域、脳神経外科（医療機器）の構築が進められている。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。

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

1. 背景と目的

タルチレリン（セレジスト®、製造販売：田辺三菱製薬株式会社）は、「脊髄小脳変性症（Spinocerebellar Degeneration, SCD）における運動失調の改善」を効能・効果として2000年に日本で承認されて以来、日本でのみ販売されている。SCDに対する根本治療は世界的に未だ存在せず、日本における治療法は、タルチレリンや他のSCD治療薬プロチレリンによる薬物療法や、リハビリテーションによる対症療法が基本となる。タルチレリンPhase3試験において、タルチレリン群はプラセボ群を対照とした最長1年間投与の二重盲検群間比較試験の結果、投与28週後に主たる評価項目である全般改善度及び運動失調検査概括改善度で、有意にプラセボに優れることが示されたが、投与52週までの全般改善度（悪化率）のLog-rank検定では、プラセボとの差を認めなかった¹¹。さらに、タルチレリン群は投与28週後の個々の運動失調検査では明確な差を認めていないが、日常動作改善度の評価項目の中で嚥下障害についてのみ28週後及び52週後にプラセボ群に対し有意差を認めた。このことから、タルチレリンは嚥下障害による死亡に至るまでの時期を遅らせるか死亡に至る症例数を少なくさせる可能性も残されると推測され、有用な治療薬が存在しないQOLの低い難病であることも踏まえ、日本当局から条件付で承認された¹²。承認条件として付された市販後の長期有効性及び安全性調査は、調査期間が最長2年までであり¹³、生命予後に対する効果はプラセボ群との長期比較試験を持って評価されていない。SCDのように疾患の進行が緩徐であり、薬剤を一生涯に亘り長期に使用し続ける可能性のある患者にとって、治験や製造販売後調査等の投与期間を超える長期投与時の医薬品評価には意義がある。また、既存のRWDを利用することにより、短期間かつ低いコストで長期的な薬剤の評価が可能になることが期待される。

本研究では、市販SCD治療薬の長期使用実態下での有効性（effectiveness）評価におけるMDVデータベースの利用可能性を検討した。まず、長期有効性評価に必要な情報がMDVデータベースからどの程度得られるのか、得られない情報について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（検討1）後、MDVデータベースを用いてタルチレリンの有効性の評価を試みた（検討2）。本研究の対象は、MDVデータベース上の傷病名が「脊髄小脳変性症」である患者であり、傷病名が「多系統萎縮症」の患者は含まない。

SCDは、小脳性運動失調を主な臨床症状とする神経変性疾患の総称であり、脊髄小脳失調症（Spinocerebellar Ataxia, SCA）とも呼ばれる。この疾患がFriedreichによって初めて報告された1863年以降、しばらくは臨床症状、病理所見、遺伝形式などを元に報

告者の名をとって Freidreich 型、Menzel 型、Holmes 型などと分類されていた。その後、時代の変遷と共にさらに多くの病型が報告され、その分類は徐々に混乱を極めることとなった。1990 年代以降に遺伝子診断が可能となつてからは、弧発性 SCD と家族性 SCD に大別されるようになり、混乱に終止符が打たれた。SCD は、小脳性運動失調を主な臨床症状とする神経変性疾患であり、病態機序は明らかになっていない。日本に多い病型は主に中年以降に発症する。治療法は、薬物療法やリハビリであり、根本治療は存在しない。臨床診断は、臨床徴候や遺伝子診断などに基づく。概して緩徐に進行し、嚥下障害の頻度が高いと言われる。日本では、1976 年から SCD 患者に対して医療受給者証が発行されている。1990 年代には SCD 治療薬タルチレリン（セレジスト®）が開発されていたが、Phase3 試験には弧発性 SCD 患者と家族性 SCD 患者が含まれていた。2003 年から、弧発性 SCD の約 3 分の 2 を占める多系統萎縮症（multiple system atrophy, MSA）に対して医療受給者証の発行が開始され、それまで SCD と診断されていた患者の一部が MSA と診断されるようになった。現在は、MSA と MSA を除く SCD は別の指定難病として認定されている。難病情報センターによれば、MSA と MSA を除く SCD の 2012 年度医療受給者証保持者数は、それぞれ、11,733 人と 25,447 人である。

2. 検討 1. MDV データベースから得られる情報の特性調査

2.1 方法

2.1.1 対象データベース

国内市販医療情報は、メディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV）より購入した。MDV データベースには、DPC 制度に参加する国内急性期医療機関 242 施設の 2008 年 4 月～2016 年 2 月の患者情報が集積されている。

2.1.2 特性調査

タルチレリン Phase3 試験時の患者選択基準及び有効性評価項目¹⁴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た。MDV データベース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。

2.2 結果

タルチレリンの有効性（effectiveness）評価のために、MDV データベースから得られた情報と得られなかった情報を整理した。MDV データベースからは、Phase3 試験の患者選択基準のうち、患者の年齢に関する情報が得られたが、疾患の重症度や症状に関する

る情報は得られなかった。また、罹病期間については、診断日に関する情報が得られたが、発症日に関する情報は無かった。なお、診断日については、以前に別の医療機関に罹っていた場合はその医療機関における診断日は得ることが出来ない。患者選択基準に入っていなかった情報として、患者の性別に関する情報が得られた。有効性評価項目について、Phase3 試験時に使用された代替のエンドポイントである全般改善度、運動失調症候及び嚥下障害を除く日常動作に関する情報は得られなかったが、嚥下障害は傷病名と ICD-10（国際疾病分類）コードから特定できた。一方、Phase3 試験では用いられていないが、真のエンドポイントのうち死亡については、退院時死亡の情報は得られたが、外来患者での死亡の情報は得られなかった。タルチレリン及びそれ以外の薬剤の処方情報としては、処方日や処方日数等が得られた。

2.3 考察

タルチレリン Phase3 試験時の患者選択基準及び有効性評価項目¹⁴を参照して、タルチレリンの長期使用実態下の有効性を評価するために MDV データベースから得られる情報を調査した。その結果、傷病名、年齢、性別、薬剤処方についての情報は得られた。ただし、薬剤処方の情報は処方内容と処方期間の情報でありコンプライアンスは確認できない。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、進行が緩徐な SCD¹⁵の治療薬の評価においては、診断日を発症日の代替とすることは可能であろうと推測した。疾患重症度や症状についての情報は得られなかったが、SCD が進行すると発症する嚥下障害¹⁵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¹⁶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 コードの情報から、比較的正確に把握ができると考えられた。MDV データベースでは症状や機能検査のデータなどは得られないことからこの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、死亡について情報が得られたのは、退院時死亡のみで、外来患者での死亡の情報は得られなかった。このため、死亡の取扱いは慎重に考察する必要がある。

3. 検討2. 処方実態下におけるタルチレリンの有効性評価

3.1 方法

3.1.1 対象患者

タルチレリン Phase3 試験の患者選択基準と検討1の結果に基づいて対象患者を抽出した。まず MDV データベースの中で傷病名が「脊髄小脳変性症」(ICH10 コード: G319) の患者を抽出し、さらに年齢は 20 歳以上で、罹病期間については診断日から観察までの期間を用いてタルチレリン Phase3 試験の選択基準を満たす患者を選択した。さらに ALS を併発している患者、別の SCD 治療薬であるプロチレリン (注射剤) が処方されている患者及び Phase3 試験で評価対象外であった病型を除外した。その上で、観察期間中にタルチレリン経口剤 (OD 錠含む) を処方された群 (タルチレリン処方群) と処方されなかった群 (タルチレリン非処方群) に分けた。なお、タルチレリン処方群からは承認された用法用量以外で処方された患者、SCD 診断日より前からタルチレリンが処方されていた患者は除外した。MDV データ集積開始前に SCD と診断された患者はデータ集積開始前のタルチレリン処方の有無が確認できないため、両群から除外した。また、MDV データベースの中でデータの不整合がある患者は除外した。さらに、申請資料によるとタルチレリンは投与 12 週まで有効性を示さない¹⁴ことから、観察期間が 90 日に満たない患者は解析対象から除外した。なお、嚥下障害をイベント発生とする解析対象からは、観察開始日前に嚥下障害と診断された患者を除外した。なお、外来患者と入院患者をいずれも対象にした。

3.1.2 有効性評価項目

有効性評価として用いたイベントは、嚥下障害、及び死亡とした。本研究における嚥下障害発症例は、MDV データベースにおいて「嚥下障害」の傷病名 (ICD10 コード: R13) がついた症例とした。また、死亡例は、MDV データベースにおいて退院時転帰が「死亡」である症例とした。有効性評価期間は観察開始日から 5 年間とし、生存は、観察期間終了後の来院をもって確認した。

3.1.3 観察開始日

タルチレリン処方群の観察開始日は、MDV データベースにおけるタルチレリン処方開始日とし、タルチレリン非処方群の観察開始日は、MDV データベースにおいて SCD と初めて診断された日 (診断日) とした。

3.1.4 Kaplan-Meier (KM) 曲線の比較

MDV データベースのタルチレリン処方群とタルチレリン非処方群のイベント発生は、Kaplan-Meier 法で解析した。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は、打ち切り例として解析した。さらにタルチレリン処方群では、タルチレリンの総処方日数が観察日数（服薬すべき期間）の 8 割以上¹⁷ である時点までの期間を観察期間とし、8 割を下回る時点で打ち切りとした。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。

3.1.5 倫理

慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会の承認を受けて実施した。(承認番号：承 171011-1、研究課題：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)

3.2 結果

3.2.1 解析対象者の抽出

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、過去のタルチレリン Phase3 試験の選択基準¹¹ である 20 歳以上であり罹病期間が基準を満たす患者のうち、ALS を併発している患者、別の SCD 治療薬であるプロチレリンが処方されている患者、Phase3 試験で評価対象外であった病型を除外すると、5,134 例となった。これらをタルチレリンの処方状況から、タルチレリン処方群 2,774 例とタルチレリン非処方群 2,360 例に分けた。さらにタルチレリン処方群からは承認された用法用量でタルチレリンを処方されていなかった患者を除外して、2,605 例となった。ここから SCD と診断される前にタルチレリンの処方が開始された患者を除外し、さらに両群ともに MDV データ集積開始前に SCD と診断された患者、観察期間が 90 日以下の患者は除外した。なお、嚥下障害をイベントとする解析対象からは、観察開始日前に嚥下障害と診断された患者を除外した。嚥下障害をイベントとする解析と死亡をイベントとする解析で対象患者数が異なるのは、嚥下障害の解析対象からは、観察開始日前に嚥下障害と診断された患者を除外したことに加え、観察開始から 90 日以内に嚥下障害と診断された患者を除外したが、死亡をイベントとする解析の対象患者からはいずれも除外していないためである。

死亡及び嚥下障害をイベントとする解析の対象とした SCD 患者の背景情報について、タルチレリン処方群と非処方群の間で、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。SCD の進行状況あるいは重症度の参考情報である嚥下障害の観察開始前

の発現症例は、死亡をイベントとする解析対象ではタルチレリン処方群では 23 例 (3.5%)、非処方群は 8 例 (1.0%) と処方群で若干高かったが、嚥下障害をイベントとする解析対象からは、嚥下障害の既往のある患者は予め除外したためゼロであった。また、誤嚥性肺炎の発生を減少する可能性のある ACE 阻害薬¹⁶の処方状況は、観察開始時及び観察期間中のいずれにおいても両群間で差は無かった。なお、嚥下障害の発生率の比較では嚥下障害の既往はこの場合は除外するため、それ以外が同様であることを確認した。

罹病期間は SCD 診断日から観察開始日の期間としたが、SCD 診断日が観察開始日より前であった症例は観察前のタルチレリンの処方状況が確認できないことから除外した。このため、本研究で解析対象としたタルチレリン非処方群の罹病期間は 0 日となり、タルチレリン処方群の罹病期間の平均値は 74 日 (0~1167 日) となった。一方、タルチレリン処方群において、タルチレリン処方期間の平均値は 673 日 (91~1825 日) であった。

3.2.2 Kaplan-Meier (KM) 曲線の比較

観察開始後 5 年間の死亡をイベントとした KM 曲線を、タルチレリン処方群とタルチレリン非処方群で比較した。タルチレリン処方群は、タルチレリン非処方群と比較して生存率が高く有意であった ($P<0.001$)。また、推定平均生存期間は、タルチレリン処方群で 1781 日、非処方群で 1682 日であった。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 35% (処方群)、約 5 年後の評価時点では両群ともに約 90%であった。打ち切りの理由は、タルチレリン非処方群は来院中止であるが、タルチレリン処方群では約 2 割が来院中止で、約 8 割はタルチレリン投与中断によるものであった。5 年間に亘る評価における、両群の累積打ち切り率の推移は両群で差がなかった。

また、観察期間未満で、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について、その時点で死亡したと仮定して解析を行った場合にも、タルチレリン処方群の方が非処方群よりも生存率が高かった。

なお、以前の医療機関でタルチレリン処方を受けていたかどうか不明なため、MDV データベースのデータ集積開始日から 1 ヶ月間、3 ヶ月間、半年間にタルチレリンの処方実態が無いことを確認した症例を対象に解析を行った場合にも処方群で統計学的に有意に高く ($P<0.01$)、1 年間タルチレリンの処方実態が無いことを確認した症例を対象に解析を行った場合には有意差は無いものの、生存率は処方群の方が高かった。観察終了時点の累積打ち切り率は 93~98%であった。

観察開始から 5 年後において、嚥下障害をイベントとする KM 曲線を比較したところ、タルチレリン処方群の嚥下障害未発生率は、タルチレリン非処方群と比較して高く有意であった ($P<0.001$)。また、Phase3 試験の観察期間であった観察開始 52 週間にお

ける、嚥下障害未発生率を比較したところ、タルチレリン処方群は、タルチレリン非処方群と比較して有意に高かった ($P<0.05$)。

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)、約 5 年後の評価時点では両群ともに約 90% であった。

3.3 考察

検討 2 では、検討 1 の結果に基づき、MDV データベースを用いて処方実態下におけるタルチレリンの有効性評価を行った。MDV データベースの中で傷病名が「脊髄小脳変性症」の患者は 5,550 例であったが、これは、日本国内の「MSA を除く SCD」の 2012 年度医療受給者証保持者数 25,447 人の約 22% を占め、希少疾患と言われる SCD であるが、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。

MDV データベースから得られる情報に基づいてタルチレリン処方群と非処方群の背景を比較したところ、年齢や性別に差はなかったが、罹病期間はタルチレリン処方群の方が長かった。また、観察開始日の定義は非処方群が「診断日」、処方群が「処方開始日」であり、観察開始時点で処方群の方が診断日から時間が経過していたと考えられる。

SCD の進行状況あるいは重症度の参考情報として、嚥下障害の合併症対策として使用される ACE 阻害薬の処方割合には両群で差はなかったが、嚥下障害の既往はタルチレリン処方群が 3.5%、非処方群が 1.0% と、処方群でやや高かった。以上のことから、タルチレリン処方群の方が非処方群よりも重症例が多かった可能性がある。なお、タルチレリンの服薬コンプライアンス情報は MDV データベースから得ることが出来ず、不明であったが、今回は、処方日数の継続性をもってコンプライアンスの評価とした。

観察開始から 5 年間の死亡と嚥下障害をイベントとした 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く、タルチレリンの効果が示された。診断名として把握できる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が示された。MDV データベースは、打ち切り例の割合が多いことが限界の一つであるが、本研究の 52 週での累積打ち切り率は約 41% (非処方群) 及び約 34% (処方群) で、Phase3 試験の 52 週での中止・脱落約 36% とほぼ同じであった¹⁴。このことは、本研究の 52 週でのタルチレリンの嚥下障害に対する効果については確認されたとすることに大きな矛盾はないと考える。しかし、5 年間の累積打ち切り率は 90% と著しく高くなるため、5 年間の有効性については信頼性が低いと考える。死亡については、退院時死亡のみの情報しか得られなかったため参考情報となるが、5 年間の KM 曲線については、タルチレリン処方群が非処方群に比べて生存率が有意に高いという結果となった。なお、以前の医療機関でタルチレリン処方を受けていたかどうか不明なため、MDV データベースのデータ集積開始日から 1 ヶ月間、3 ヶ月間、

半年間にタルチレリンの処方実態が無いことを確認した症例を対象に解析を行った場合にも、5年間の生存率は処方群で統計学的に有意に高く ($P<0.01$)、1年間タルチレリンの処方実態が無いことを確認した症例を対象に解析を行った場合には有意差は無いものの、生存率は処方群の方が高かった。観察終了時点の累積打ち切り率は93~98%と、90%より増加したがこの理由は、タルチレリンの処方実態が無いことを確認した時点を新たな観察時点としたことから、イベントを発生しないままMDVデータ集積終了日を迎える症例が増えたためと考えられる。本結果は、精度は高くないものの、転院前のタルチレリン処方の影響を考慮した分析においても、タルチレリン処方の5年間生存率への有効性を示唆するものと考えられる。

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。但し、観察期間未満で、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について、その時点で死亡したと仮定して解析を行った場合にも、タルチレリン処方群の方が非処方群よりも生存率が高かった。MDVデータベースを利用した研究では、調査期間が長期になるほど打ち切り例が増加していくことが予想されることから、評価において許容される打ち切り率を上回らない観察期間内での評価に絞れば利用できる可能性があるであろう。本研究においては、観察開始から1年まではPhase3試験の中止・脱落率と同程度であり、この期間における評価は比較的精度が高いと推測される。一方、質の高いRCTのひとつの目安が追跡率80% (中止・脱落率20%)¹⁸とされていることを考慮すると、今回の研究においては、1年を超える観察期間はこの基準を超えることになり、所期の目的であった5年間の長期投与の有効性 (effectiveness) 評価を行うには適当なデータベースとは言えない。

なお、本研究で使用したMDVデータベースの集積期間内に、SCD治療薬として開発中であったロバチレリン (KPS-0373) のPhase3試験が実施されていた¹⁹が、本研究の対象患者について、ロバチレリンPhase3試験におけるロバチレリン投与の有無をMDVデータベースから特定することは出来なかった。しかしながら、本研究において、タルチレリン処方群が非処方群に比べて有意に高い生存率を示したことから、タルチレリン非処方群の中にロバチレリンの投与を受けた患者がいたとしても、ロバチレリン投与の影響は本研究結果に大きく影響するものではないと推察される。

なお、本研究では有効性の評価に注目し安全性の評価は行っていないが、MDVデータベースを用いて安全性を評価する場合には、特定のイベントに係わる検査値データが十分に得られるわけではないことに留意すべきである。また、SCDに関する基礎研究は世界的に行われているが、タルチレリンは日本国外では販売されていない。SCDの発症頻度や疾患の進行において人種差が報告されており²⁰、本研究の結果はただちに海外の患者に適用できるものではない。

MDVデータベースの限界である患者追跡性や情報の十分性を解決する他の医療情報デ

データベースとして、患者レジストリは、疾患の診断や病態の評価などに関する重要な情報が集積されており、治療の有効性や安全性評価のための情報を提供しうるものとして期待されている²¹。国内では、2014年にSCDの患者登録・遺伝子検査・自然歴調査を目的とする日本運動失調症コンソーシアム（Japan Consortium of Ataxias, J-CAT）²²が立ち上げられている（研究代表者名 水澤英洋、研究代表者機関名 国立精神・神経医療研究センター）。J-CATでは、webを活用して患者の臨床情報を登録することに加えて遺伝子解析が行われ、診断が確定した病型毎の自然歴を明らかにするという試みが行われている。将来的にこのような患者レジストリが、医薬品開発に利用されていくことが期待される。

4. 小括

検討1では、タルチレリン Phase3 試験時の患者選択基準及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情報を調査した。その結果、傷病名、年齢、性別、薬剤処方についての情報は得られた。罹病期間については、発症日の代わりに診断日を用いて推定することが出来ると考えられた。疾患重症度や症状についての情報は得られなかった。代わりに嚥下障害や、嚥下障害の対処薬の ACE 阻害薬の処方情報の利用が考えられた。

有効性評価項目のうち、Phase3 試験時の代替のエンドポイントである全般改善度、運動失調症候や日常動作に関する情報は得られず、嚥下障害のみ傷病名と ICD-10 コードが得られた。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、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では、検討1の結果に基づいて、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した。MDV データベースに不足している情報については MDV データベースにある別の情報で補い、5年間の観察期間評価を行ったところ、死亡及び嚥下障害の各イベント未発生率はタルチレリン処方群が非処方群と比べて統計学的に有意に高かった。しかしながら、MDV データベースでは打ち切り例が多く、52週までは累積打ち切り率はタルチレリン Phase3 試験と同程度であり精度の高い評価を行うことが出来たと考えるが、観察期間が1年を超えてくると累積打ち切り率は質の高い RCT のひとつの目安である中止・脱落率 20%を大幅に上回ることから、精度の高い比較は難しいと考えられた。

MDV データベースがより有効に活用されるデータベースになるためには、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データとして取り入れることが望ま

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。

今回は、情報が少ないながらMDVデータベースを利用して嚥下障害については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と考える。しかしながら、当初の目的であった5年間については正確な評価は行えなかった。

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

1. 背景と目的

近年、RWDは医薬品の安全性評価の目的のみならず新薬開発の目的においてもその活用を広げている。医薬品開発において信頼の置けるエビデンスを創出するのはRCTである。しかしながら、患者数が少ない希少疾患を対象とした治療薬開発においては、新薬の開発時に同一試験内にプラセボ群を設定することは、必ずしも容易ではない。EMAのガイドラインによると、比較臨床試験において試験の中に対照群を設定する手法が望ましい選択肢ではあるが、特殊な状況の下では外部対照群も受け入れ可能としている¹⁰。世界では約7000の希少疾患が報告され、その大部分に有効な治療薬が存在しない。この状況において、既存のデータを活用することで医薬品開発を促進することには価値がある。

本研究の目的は、希少疾患用医薬品の開発試験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ことである。本研究で対象にした疾患は筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis, ALS）である。ALSは、運動ニューロンが進行性に変性・消失することにより筋萎縮や筋力低下を起こす疾患であり、病態機序は明らかになっていない。主に中年以降に発症する。治療法は主に薬物療法であり、呼吸障害には気管切開が施されるが、根本治療は存在しない。臨床診断は、主に臨床徴候に基づく。症状の進行は比較的急速であるが、個人差が非常に大きい。

ALSの発症頻度はおおよそ10万人に2人であり、北アメリカでは約25,000人の患者がいると推定されている²³。本疾患は致死性であり、患者のおよそ半数は発症から3年から4年で死に至る²⁴。日本では、難病情報センターのwebサイト²⁵によると、2012年時点で約10,000人のALS患者が医療受給者証を保持している。新薬開発のためにこれまでに多くの治験が行われてきたが、ごく最近までリルゾール（リルテック®、製造販売：サノフィ株式会社）のみがALS治療のために唯一承認された医薬品であった²⁴。ALSの新規治療薬として、エダラボン（ラジカット®、製造販売：田辺三菱製薬株式会社）が2015年に日本で、2017年に米国で承認されたが、いまなお新たなALS治療薬の開発は続いている。

本研究では、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した。既存の医療情報を利用する手法を用いることにより、製薬企業の開発コストの低減と医薬品開発の加速化が期待できる。

2. 方法

2.1 MDV データベースからのデータ抽出

2.1.1 対象患者

リルゾール Phase3 試験時の患者選択基準²⁶を参照して、MDV データベースから対象患者を選定した。

傷病名「筋萎縮性側索硬化症」(ICD10 コード: G122) の患者で、リルゾール Phase3 試験の選択基準をもとに、罹病期間が 5 年未満であり 18 歳以上 75 歳以下、気管切開未実施、さらに別の ALS 治療薬であるエダラボンを処方されていない患者を抽出した。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なかった。また、MDV データベースには発症日に関する情報が無かったため、罹病期間の定義は、ALS と初めて診断された日 (診断日) から観察開始日までの期間とした。MDV データベースの中でデータの不整合がある患者は、解析から除外した。処方情報をもとに、観察期間中にリルゾールを処方された群 (リルゾール処方群) とリルゾールを処方されなかった群 (リルゾール非処方群) に分類し、MDV におけるデータ集積開始日より前に ALS と診断された患者を除外した。さらに、リルゾール処方群からは、ALS と診断される前にリルゾールが処方された患者を除外した。承認された用法用量でリルゾールを処方されなかった患者は、解析から除外した。なお、外来患者と入院患者をいずれも対象にした。

2.1.2 観察開始日

リルゾール処方群の観察開始日は、MDV データベースにおけるリルゾール処方開始日とした。リルゾール非処方群の観察開始日は、ALS 診断日とした。

2.2 データ解析

2.2.1 有効性評価項目

有効性評価項目は、観察開始から 18 ヶ月後の気管切開を伴わない生存率であり、これは国内外で実施したリルゾール Phase3 試験と同じである。気管切開は診療行為情報から特定し、死亡については、外来患者の死亡の情報は得られなかったが、退院時転帰が「死亡」である症例とした。

2.2.2 参照したデータ

日本で実施したリルゾール Phase3 試験の試験成績はリルテック®の日本の添付文書、審査報告書及び論文から入手した^{26,27}。海外で実施したリルゾール Phase3 試験の試験成績と ALS 治療薬として開発されていたセレコキシブの Phase3 試験の試験成績は、論文から入手した^{28,29}。なお、セレコキシブ Phase3 試験の有効性評価項目は観察開始 12 ヶ月後の気管切開を伴わない生存率であった。

2.2.3 Kaplan-Meier (KM) 曲線の比較

本研究の目的は MDV データベースの外部対照群としての利用可能性を検討することであるため、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、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。気管切開を伴わない生存率は、Kaplan-Meier 法で解析した。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 データベースから消えた患者は、打ち切り例として解析した。気管切開の施術なく観察期間を超えて来院を確認できた患者を、気管切開を伴わない生存例として解析した。また、リルゾール処方期間は、定期的な来院が確認できた患者においてリルゾールの総処方日数が MDV データベース上のデータ集積日数の 8 割以上¹⁷である時点までの期間とし、8 割を下回る時点で打ち切りとした。

日本のリルゾール Phase3 試験で採用された Landmark 解析^{30,31}を参考にして、観察開始から 3 ヶ月後を Landmark (特定時期)として設定し、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を行った。これらの解析結果を、日本のリルゾール Phase3 試験の成績との比較に用いた。なお、リルゾール Phase3 試験における landmark 解析は、試験開始から初期のイベントの発現が有効性評価には妥当でないという仮定に基づき、登録後の特定時期を新たな原点としたフォローアップの検討を目的としている。3、6、9 ヶ月のうち症例数が最も多かった 3 ヶ月が特定時期として設定された。

なお、海外のリルゾール及びセレコキシブ Phase3 試験では Landmark 解析を採用していなかったため、これら海外の Phase3 試験成績との比較には、Landmark 解析を行わずに気管切開を伴わない生存率を算出した。

日本のリルゾール Phase3 試験成績²⁶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。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²⁸。海外のリルゾール Phase3 試験成績²⁸における KM 曲線は、生存表に基づいて推定した。海外で

ALS 治療薬として開発されていたセレコキシブ Phase3 試験のプラセボ群の KM 曲線²⁹は、トレースして使用した。

KM 曲線の比較は、最初に、MDV データベースのリルゾール非処方群の KM 曲線を、国内外のリルゾール Phase3 試験^{26,28}のプラセボ群の KM 曲線と比較した。次に、MDV データベースのリルゾール処方群の KM 曲線を、国内外のリルゾール Phase3 試験におけるリルゾール群の KM 曲線と比較した。さらに、セレコキシブ Phase3 試験のプラセボ群は 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たことから、このプラセボ群の KM 曲線^{29,32}と MDV データベースのリルゾール処方群の KM 曲線を視覚的に比較した。KM 曲線の比較に関する全ての統計解析は、SPSS version 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) を使用して実施し、KM 曲線の比較検定には、Log-rank 検定を使用した。

2.3 倫理

慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会の承認を受けて実施した。(承認番号：承 170314・1、研究課題：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)

3. 結果

3.1. 解析対象者の抽出

MDV データベースには 2,320 人の ALS 患者の情報が含まれていた。そのうち、18 歳以上 75 歳以下、罹病期間が 5 年未満であり ALS の診断前に気管切開の経験がない患者は 1,678 人であった。データの不整合がある患者及び別の ALS 治療薬であるエダラボンを処方された患者を除外した。その結果は 1,251 例となり、そこから観察開始日より前に気管切開の経験がない患者をリルゾールの処方状況により 2 つに分け、MDV におけるデータ集積開始日より前に ALS と診断された患者を除外して、リルゾール非処方群は 485 例、リルゾール処方群は 339 例となった。このうち、観察開始から 3 ヶ月後を新たな観察開始時点とする Landmark 解析に用いる対象患者は、リルゾール非処方群は 334 例、リルゾール処方群は 165 例となった。

MDV データベースのリルゾール非処方群 485 例とリルゾール処方群 339 例の間で患者背景 (性別、年齢、体重) に大きな差はなく、また、それぞれを、国内外のリルゾール Phase3 試験や海外セレコキシブ Phase3 試験のリルゾール群及びプラセボ群と比較しても同様に差は無かった (t 検定)。但し、MDV データベースのリルゾール非処方群の罹病期間については、リルゾール処方群及び Phase3 試験プラセボ群と統計学的に有意な差があった。Landmark 解析用のリルゾール非処方群 334 例とリルゾール処方群

165 例についても、同様の結果であった。なお、診断日については、以前に別の医療機関に雇っていた場合はその医療機関における診断日は得ることが出来なかった。

リルゾール非処方群 485 例とリルゾール処方群 339 例を海外 Phase3 試験成績との比較に用い、Landmark 解析用のリルゾール非処方群 334 例とリルゾール処方群 165 例を国内 Phase3 試験との比較に用いた。

3.2. MDV データベースのリルゾール非処方群と国内外リルゾール Phase3 試験のプラセボ群の Kaplan-Meier (KM) 曲線の比較

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 Phase3 試験のプラセボ群と比べて有意に高かった ($P < 0.001$ 、Landmark 解析)。さらに、国内 Phase3 試験プラセボ群の Low risk 群とは変わらず ($P = 0.078$)、プラセボ群の High risk 群と比べると統計学的に有意に高かった ($P < 0.001$)。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、海外 Phase3 試験のプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった ($P < 0.001$ 、Landmark 解析なし)。

なお、国内外リルゾール Phase3 試験の KM 曲線は 3 ヶ月毎の評価から成る生存表から推定しており、過去に報告されている KM 曲線と形状は同一ではない。

国内 Phase3 試験プラセボ群の Low risk 群及び High risk 群をトレースして KM 曲線を比較したところ、リルゾール非処方群の KM 曲線は Low risk 群と類似した。

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非処方群が 46%、国内リルゾール Phase3 試験プラセボ群が 40%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非処方群が 52%、海外リルゾール Phase3 試験プラセボ群が 33%であった。

3.3. MDV データベースのリルゾール処方群と、国内外リルゾール Phase3 試験リルゾール群及びセレコキシブ Phase3 試験プラセボ群の Kaplan-Meier (KM) 曲線の比較

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。

4. 考察

本研究では、治験の外部対照群としての MDV データベースの可能性を検討した。2006 年に Czaplinski らは、自らの所属する医療機関で集積した ALS 患者のデータベースから外部対照群を作成し、過去に ALS 治療薬として開発していたインシュリン様成長因子 I の治験のプラセボ群と、運動機能を比較した。両群の運動機能への作用は類似していたこと、また、運動機能への作用は生存率と比べて短期間で評価できることから、新薬の開発を継続するかどうかの判断をするための pilot 試験において、彼らが試した手法が有用であると報告している³³。本研究では、MDV データベースから外部対照群を作成し、過去のリルゾール Phase3 試験の患者群と、気管切開を伴わない生存率を比較することにより、MDV データベースの Phase3 試験における外部対照群としての利用可能性を検討した。

MDV データベースの中で傷病名が「筋萎縮性側索硬化症」の患者は 2,320 例であり、これは筋萎縮性側索硬化症の 2012 年度医療受給者証保持者数である約 10,000 人の約 23%を占め、希少疾患と言われる ALS であるが、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。この中から、リルゾール Phase3 試験時の患者選択基準を参照し、患者を抽出した。

過去のリルゾール Phase3 試験^{26,28}では、患者選択基準として、①18 歳以上 75 歳以下であること、②罹病期間が 5 年未満であること、③気管切開未実施例であること、④ World Federation of Neurology (WFN ; 世界神経学会) が定めた臨床症状に基づく診断確実度のグレードにおいて治療介入を必要とする“definite”または“probable”のグレードに分類されること¹⁴、⑤データ集積開始後 2 ヶ月の努力性肺活量が理論正常値の 60%以上であることの 5 つがあった。①の年齢は、MDV データベースにデータが存在したため、18 歳以上 75 歳以下の患者を抽出することができた。②罹病期間については、疾患の発症日に関する情報が得られなかったため、本研究では MDV データベースにおいて ALS の診断日から観察開始日までの期間を罹病期間とした。③の気管切開の有無は診療行為情報から特定できた。④の診断確実度のグレードと⑤の努力性肺活量の数値は、MDV データベースから得られなかった。これらのうち③は有効性評価に用いるイベントであるが、それ以外は病態を反映する患者背景情報である。①については各群間で差がなかった。②については MDV データベースのリルゾール処方群と国内外リルゾール Phase3 試験リルゾール処方群及びセレコキシブ Phase3 試験プラセボ群では有意な差が無かったが、リルゾール非処方群においては ALS 診断日を観察開始日としたことからゼロ日となり、国内外リルゾール Phase3 試験のプラセボ群とは差があった。④の診断確実度について、ALS は医療受給者証の発行される疾患であることから、傷病名「筋萎縮性側索硬化症」は正確に診断がされているものと考えられた。⑤に

ついでの情報には得られなかったため、疾患の重症度は群間で差が無いとは言いきれない。一方、日本においてリルゾールは、②～⑤を満たす患者への適用を推奨されている²⁷。このことから、MDV データベースのリルゾール処方群は、上記の基準を満たしている可能性があるが、実態は不明である。一方で、リルゾール非処方群については、リルゾールを処方するまでもない軽症の患者と、既にリルゾールを処方しても改善が見込めない程に重症の患者が、いずれも含まれている可能性がある。

リルゾール Phase3 試験時の有効性評価項目は、気管切開を伴わない生存率であった。MDV データベースにおいて、気管切開については診療行為情報から特定したことから、正確に把握ができていたものと考えられた。一方、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が、今回は退院時死亡をイベントとして用いた。更に、MDV データベースからは、薬剤処方についての情報が得られた。ただし、薬剤処方の情報は処方内容と処方期間の情報でありコンプライアンスは確認できなかった。

MDV データベースの外部対照群としての可能性を検討するために、MDV データベースの ALS 患者を薬剤処方の情報をもとにリルゾール非処方群と処方群に分け、非処方群は国内外リルゾール Phase3 試験のプラセボ群と、処方群は国内外 Phase3 試験のリルゾール群またはセレコキシブ Phase3 試験のプラセボ群（71%に基礎治療としてリルゾールを投与）と比較した。

まず、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（ $P<0.001$ ）。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非処方群が 46%、国内リルゾール Phase3 試験プラセボ群が 40%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非処方群が 52%、海外リルゾール Phase3 試験プラセボ群が 33%であった。打ち切り例が多いため精度は高くないものの、MDV データベースのリルゾール非処方群の生存率が国内外リルゾール Phase3 試験のプラセボ群より有意に高いという解析結果に対して考えうる理由として、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、リルゾール非処方群の KM 曲線がリルゾール国内 Phase3 試験プラセボ群の Low risk 群の生存率と同程度であることより、MDV データベースのリルゾール非処方群には比較的軽症の患者が含まれていた可能性がある。言い換えると、real world においては、比較的軽症の患者にはリルゾールが処方されず、比較的重症な患者にリルゾールが処方されるといった、薬剤処方のセレクトションバイアスが存在した可能性がある。また、ALS の病勢進展は比較的早いことから、非処方群の罹病期間がプラセボ群と比較して短かったことで、生存率に差が生じた可能性もある。さらに、デ

ータが集積された時期の違いが生存率の違いに関係した可能性が考えられる。Qureshi ら²⁹や Czaplinski ら³⁵は、ALS と診断された患者の病勢進展が以前よりも緩やかになってきていると報告した。薬物治療以外のケアが ALS の予後に影響するという報告があり、ケアの方法も、様々な分野の専門家が参加するチーム医療の導入に伴って改善してきているという報告がある³⁶。日本の ALS 患者コホートでも生存期間が延長傾向にあることが報告されていることから³⁷、外部対照群には、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 を用いることが推奨される。

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。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、国内リルゾール Phase3 試験のリルゾール群より有意に高く ($P<0.05$)、海外リルゾール Phase3 試験のリルゾール群と有意な差は無かった。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²⁹と一致する。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。リルゾール処方群の打ち切り例は、観察開始日から 18 ヶ月の間に気管切開をせず MDV データベース上の最後の来院以降に情報が途絶えた患者と、リルゾールの処方が中断された患者であった。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。

本研究では、MDV データベースから ALS 治療薬の治験プラセボ群に代わる外部対照群の作成を試みたが、打ち切り例が多いことから、精度の高い外部対照群の作成は困難であった。MDV データベースでは来院を中止した患者の追跡ができないこと、外来患者の死亡を捉えられないこと、real world では患者の事情などにより薬剤処方の間隔が空く場合があること、ALS の平均入院期間が観察期間より短かったことなどが、打ち切り例が多い結果となった主な理由である。一点目については、MDV データベース

が他のデータベースと連結し患者の追跡性を上げることができれば、より精度の高い解析が可能になるだろう。また、MDV データベースを用いた研究で評価するイベントとして、「死亡」は外来患者の死亡を捉えられないことから評価が困難なイベントである。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。二点目については RWD 共通の限界であり、非処方群であれば比較的精度の高い基礎治療の無い外部対照群として利用できる可能性がある。三点目について、入院期間と観察期間があまり変わらない疾患と評価項目の組み合わせであれば、MDV データベースの入院履歴のある患者を対象とした打ち切り例の少ない解析が可能となり、精度の高い外部対照群を作成できるかもしれない。

また、MDV データベースは従来、研究と異なる目的で構築されたデータベースであることもあり、本研究目的の下で参照したいデータの全てを得ることは出来なかった。これにより、背景をそろえた患者の抽出や結果の解釈に限界が生じた。これを解決するには、例えば、MDV データベースが集積する情報項目を追加する、電子カルテなどより詳細な患者情報データベースと連結する、などの方法が考えられる。

FDA は 2017 年、日本での治験成績を元に ALS 治療薬としてエダラボンを承認した。Phase3 試験の有効性主要評価項目は 6 ヶ月後の ALS 機能評価スケール

(ALSFRS-R)³⁸であった。ALS 治療薬の有効性評価のゴールドスタンダードは死亡であるが、近年は、機能評価が有効性主要評価項目として使用されている。このように、治験の有効性評価項目は科学の進歩と共に変化する。MDV データベースには現時点では ALSFRS-R スコアのような運動機能評価情報が含まれていない。MDV データベースを用いた研究について、短期間であれば脱落率が質の高い RCT のひとつの目安である中止・脱落率 20%や過去の治験と同程度に収まり評価の精度を増すと考えられることから、比較的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。

以上を踏まえると、現在の MDV データベースを用いて、新薬開発の Phase3 試験における精度の高い外部対照群を作成することは困難であるが、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。

患者レジストリは希少疾患の自然歴調査や新薬開発のために日本^{39,40}や海外⁴¹で作られてきた。目的や用途は様々であるが、新薬を開発する目的における患者レジストリの活用が期待される。特定の患者レジストリにおいて、医薬品を評価する上で必要な情報を、例えば、ある特定の時点における臨床データ取得などを事前に規定しておき、レジストリ上で前向きに集積していくことで、医薬品開発に活用しうるビッグデータとなりうる。ALS については国内外で患者レジストリが存在する。国内最大の ALS 患者レジストリ JaCALS は、2006 年に名古屋大学で登録を開始し、現在の登録機関は 31 施設、2016 年時点で登録者数は 1,200 名を超えている。3 ヶ月ごとに ALSFRS-R を評価して死亡まで追跡しており、将来的に ALS 治療薬の治験における外部対照群として活

用されることが期待される。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。

5. 小括

本研究では、MDV データベースの希少疾患用医薬品開発治験における外部対照群としての利用可能性を検討した。まず、希少疾患と言われる ALS であるが、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。

MDV データベースからリルゾール非処方群とリルゾール処方群を作成して、観察開始から 18 ヶ月後の生存率を過去の Phase3 試験と比較したが、累積打ち切り率が過去の Phase3 試験よりも高く、精度の高い外部対照群を作成することは難しいと考えられた。打ち切り率が高い理由としては、来院を中止した患者の追跡ができず、外来患者の死亡を捉えられない MDV データベースの限界や、薬剤処方が必ずしも長期に継続的ではないという real world の実態などが挙げられる。MDV データベースに関しては、他のデータベースと連結するなどにより患者の追跡性を改善することや、MDV データベース上の傷病名や診療行為情報から特定できるイベントをエンドポイントに設定することで、より精度の高い解析が可能になるだろう。また、評価期間が短期間であるほど、累積打ち切り率を抑えられることが期待できる。

また、MDV データベースのリルゾール非処方群の生存率は、過去の国内外リルゾール Phase3 試験のプラセボ群より、リルゾール処方群の生存率は、過去の国内リルゾール Phase3 試験のプラセボ群より有意に高かった。データが集積された時期の違いが生存率の違いに関与した可能性がある。ALS の病勢進展は以前よりも緩やかになってきているとの報告もあることから、外部対照群には、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 を用いることが推奨される。また、MDV データベースのリルゾール非処方群には比較的軽症の患者が含まれていた可能性がある。Real world においては、比較的重症な患者に薬剤が処方されるといった薬剤処方のセレクションバイアスが存在する可能性があり、結果を解釈する上で留意する必要がある。また、MDV データベースは従来、研究と異なる目的で構築されたデータベースであることもあり、本研究目的の下で参照したいデータの全てを得ることは出来なかった。

結論として、新薬開発の 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であるが、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。

総括

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検討した。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、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 SCD と 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た。

まず、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。

1 つ目の研究では、希少疾患である SCD の治療薬タルチレリンの長期使用実態下での有効性 (effectiveness) 評価における MDV データベースの利用可能性を検討した。まず検討 1 では、タルチレリン Phase3 試験時の患者選択基準及び有効性評価項目を参照して、タルチレリンの長期使用実態下での有効性を評価するために MDV データベースから得られる情報を調査し、得られない情報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。検討 2 では、検討 1 の結果に基づいて、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した。MDV データベースに不足している情報については MDV データベースにある別の情報で補い、5 年間の観察期間評価を行ったところ、タルチレリン処方群は非処方群と比べて統計学的に有意に高い嚥下障害未発生率及び生存率を示した。しかしながら、MDV データベースでは打ち切り例が多く、52 週までは打ち切り例の割合はタルチレリン Phase3 試験の中止・脱落率と同程度であったため許容範囲内と考えたが、観察期間が 1 年を超えてくると累積打ち切り率は質の高い RCT のひとつの目安である中止・脱落率 20%を超え、精度の高い比較は難しいと考えられた。

2 つ目の研究では、1990 年代に発売されたリルゾール以来、長い時間をかけて新薬開発の試みが継続しつづかなか新薬が出ない希少疾患である ALS について、MDV データベースの外部対照群としての利用可能性を検討するため、MDV データベースのリルゾール非処方群とリルゾール Phase3 試験のプラセボ群、MDV データベースのリルゾール処方群とリルゾール Phase3 試験のリルゾール群について、Phase3 試験の有効性評価項目であった、観察開始から 18 ヶ月後の気管切開を伴わない生存率を比較した。MDV データベースのリルゾール非処方群では累積打ち切り率が過去の Phase3 試験よりも高く、精度の高い外部対照群を作成することは難しいと考えられた。打ち切り率が高い理由としては、来院を中止した患者の追跡ができず、外来患者の死亡を捉えられない MDV データベースの限界や、薬剤処方が必ずしも長期に継続的ではないという real world の実態などが挙げられる。

また、ALS の病勢進展は以前よりも緩やかになってきているとの報告もあることから、外部対照群には、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 を用いることが推奨される。また、Real world においては、比較的重症な患者に薬剤が処方されるといった薬剤処方のセレクションバイアスが存在する可能性があり、結果を解釈する上で留意する必要がある。また、MDV データベースは従来、研究と異なる目的で構築されたデータベースであることもあり、本研究目的の下で参照したいデータの全てを得ることは出来なかった。結論として、新薬開発の 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であるが、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。

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有効に活用されるデータベースになるためには、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データとして取り入れることが望まれる。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。

国内では SCD 及び ALS の患者レジストリが構築されているところであり、医薬品開発への活用が期待されている。他にも医薬品開発を目的とする患者レジストリの構築は日本において進行中であり、将来の医薬品開発に役立つものであるだろう。

一方で、希少疾患の大部分で有効な治療法が確立しておらず、患者レジストリも存在しない。予め取り決めた試験計画に基づく患者レジストリを利用した前向き研究は質の高い重要な情報を提供する一方で、前向きなデータ集積は時間と資源を必要とする。限界はある中でも利用できる場面や改善の工夫を探索して、既に存在する希少疾患患者の貴重なデータを最大限に新薬開発に活用する検討を継続することには意義がある

当初、医療の質の向上や医療費の適正化を目指してきた real world database は、データの二次利用による広範かつ長期的な疾患及び治療研究への応用を目指して、急速にその利用環境の整備が進められている。アンメットメディカルニーズの高い希少疾患の研究や治療薬開発のために、より制約が少なく質の高い情報を豊富に持つデータベース環境が整い、これを活用した信頼性の高い研究に基づいて、有用な新規治療が一日も早く患者に届けられることを期待している。

謝辞

本研究を行うにあたり、終始、ご指導を賜りました、病院薬学講座 望月眞弓教授、青森達准教授、早川智久助教、井澤美苗先生、及び医薬品情報学講座 橋口正行准教授に、心より感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、ご意見を賜りました、名古屋大学大学院医学系研究科 臨床医薬学講座生物統計学分野 高橋邦彦准教授に、心より感謝申し上げます。

学位審査にあたり、ご助言を賜りました、臨床薬物動態学講座 大谷壽一教授、医薬品開発規制科学講座 漆原尚巳教授に、心より感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、ご助言をいただきました、病院薬学講座及び医薬品情報学講座の皆様、心より感謝いたします。

学位対象論文

Saeko Fukamachi, Masayuki Hashiguchi, Kunihiko 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. 94-99, Volume 6, Issue 4 Neurology and Clinical Neuroscience 2018
<https://doi.org/10.1111/ncn3.12198>

参考文献

1. Global Genes. Rare diseases: Facts and statistics. Available at: <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>. Accessed January 2019.
2. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器・希少疾病用再生医療等製品の指定制度の概要、厚生労働省 web サイト
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000068484.html> Accessed January 2019.
3. 児玉知子、富田菜穂子、難病・希少疾患対策の国際的な動向. 保健医療科学 2011,Vol.60,No.2 p105-111
4. Priority Medicines for Europe and the World Update Report, 2013, 6.19 Rare disease, p148
5. MEDICINES IN DEVELOPMENT, 2016 Report. <http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/medicines-in-development-report-rare-diseases.pdf> Accessed January 2019.
6. Tanimoto T, Kosugi K, Tsuda K. Evidence Required for Drugs Granted Accelerated Approval. JAMA. 2017 Dec 26;318(24):2492-2493.
7. Hans-Georg Eicher, Eric Abadie, Alasdair Breckenridge, et al. Bridging the efficacy –effectiveness gap: a regulator’s perspective on addressing variability of drug response. NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY Volume 10, July 2011, p495-506
8. Frederick S. Kaplan, Edward C Hsiao, et al. Palovarotene Reduces New Heterotopic Ossification in Fibrodysplasia Ossification Progressiva, ASBMR 2018
9. FRAMEWORK FOR FDA’S REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM, December 2018
10. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Trials in Small Populations. London: European Medicines Agency, 2006:7.
11. Kanazawa I, Satoyoshi E, Hirayama K, et al. Clinical evaluation of taltirelin hydrate (TA-0910) in patients with spinocerebellar degeneration. A multi-center double-blind comparative study with placebo. Rinsho Iyaku 1997;13(16):4169–224.
12. Ceredist review report by Japanese regulatory authority, May 2000.
13. Ceredist post-launch review report by PMDA in Japan, April 2012.
14. Ceredist document for NDA submission
15. 一般社団法人日本神経学会 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン 2018
16. Arai T, ACE inhibitors and symptomless dysphagia. Lancet 1998;352(9122)115-116

17. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009 Jun 16;119(23):3028-35.
18. Burns PB1, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jul;128(1):305-10.
19. News release 'Announcement of additional clinical trials of KPS-0373', Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. May 27, 2016, <http://www.kissei.co.jp/news/uploaded/20160527PR.pdf>
20. Soong BW. Hereditary spinocerebellar ataxias: number, prevalence, and treatment prospects. *Hong Kong Med J* 2004;10(4):229–30.
21. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Trials in Small Populations. London: European Medicines Agency; 2006.
22. Takahashi Y, Ishikawa K, Ugawa U, et al. Japan Consortium of Ataxias (J-Cat): A Cloud-based national registry for degenerative ataxias providing framework for genetic diagnosis and prospective natural history researches. *J Neurol Sci* 2017;381(15):55.
23. McGuire V, Longstreth WT, Jr, Koepsell TD, van Belle G. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state. *Neurology* 1996;47:571–3.
24. Costa J, Gomes C, de Carvalho M. Diagnosis, pathogenesis and therapeutic targets in amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9:764–78.
25. 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/214> Accessed January 2019.
26. Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, et al. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo controlled study in Japan. *Igaku no Ayumi* 1997;182:851–66.
27. Sanofi K.K. Package insert of RILUTEK® in Japan. 2012 revised version.
28. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V; Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1996;347:1425–31.
29. Qureshi M, Schoenfeld DA, Paliwal Y, Shui A, Cudkowicz ME. The natural history of ALS is changing: Improved survival. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009;10:324–31.
30. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1983;1:710–9.
31. Simon R, Makuch W. A non-parametric graphical representation of the relationship between survival and the occurrence of an event: application to responder versus non-responder bias. *Stat Med* 1984;3:35–44.

32. Cudkowicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, et al. Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2006;60:22–31.
33. Czaplinski A, Haverkamp LJ, Yen AA, Simpson EP, Lai EC, Appel SH. The value of database controls in pilot or futility in ALS. *Neurology* 2006;67:1827–32.
34. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293–9.
35. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP, Appel SH. Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis: is the natural history of amyotrophic lateral sclerosis changing? *Arch Neurol* 2006;63:1139–43.
36. Hogden A, Foley G, Henderson RD, James N, Aoun SM. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidisciplinary Healthcare* 2017;10:205–15.
37. Watanabe H, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16:230-6
38. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al.; BDNF ALS Study Group (Phase 3). The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci* 1999;169:13–21.
39. Atsuta N, Nakamura R, Watanabe H, Sobue G; Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS). *Brain Nerve* 2014;66:1090–6.
40. Coler-Reilly AL, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:69.
41. National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry. Available from: <https://wwwn.cdc.gov/als/>.