

令和元年6月20日現在

機関番号：83904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00067

研究課題名(和文) 希少疾患における疾患登録展開型デザインの開発

研究課題名(英文) Development trial design in rare disease using registry data

研究代表者

嘉田 晃子 (Kada, Akiko)

独立行政法人国立病院機構(名古屋医療センター臨床研究センター)・その他部局等・室長

研究者番号：70399608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、疾患登録のデータを有効に用いて治療法を確立するための研究デザインを、(1)疾患登録内介入研究、(2)疾患登録内コホート研究、(3)予後調査のある疾患登録内コホート研究において検討した。「限局性皮質異形成II型のでんかん発作に対する治療薬の安全性と有効性を検討する試験」と「小児再発・難治性急性白血病に対する低用量抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いたT細胞充満HLAハプロ移植の安全性と有効性を検討する試験」に外部対照群を設定し、デザインと留意点を成果としてまとめた。新たな臨床試験デザインとして、マスタープロトコル試験に関するレビューをがん領域を中心に行い、その成果をまとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希少疾患領域など対象者数が少ない疾患においては、治療法の開発が進みにくい現状がある。すでに疾患レジストリーが構築されている疾患群もある。疾患レジストリーを利用した効率的な臨床研究の設定ができれば、治療法開発の進展に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we considered the study design to establish treatment methods effectively using data of disease registry in the following three cases: (1) clinical trial within disease registry, (2) cohort study within disease registry, and (3) cohort study with prognostic survey within disease registry. Then we set external control groups and summarized the design and notes in the two clinical studies: (1) a clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II, and (2) a clinical trial on T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation using low-dose antithymocyte globulin for relapsed and refractory pediatric acute leukemia.

In addition, we reviewed and summarized the master protocol trial focusing on oncology as a new clinical trial design.

研究分野：生物統計

キーワード：疾患登録 レジストリー コホート研究 介入研究 バイアス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

希少疾患領域においては、対象者数が少ないため疾患の状態や治療方法の全体像を把握することさえ困難で、まず疾患登録から研究が実施されることが多い。一方で希少難治性の疾患に対しては、より効果的な治療法の開発が望まれるところであるが、対象者数が多い疾患領域の治療法の開発ストラテジーと同様に進めていけば、患者に新しい治療法が届かないのは明らかである。

対象者が少ない状況での臨床試験は Small clinical trial と呼ばれ、これに対する問題提起やいくつかの取り組みが近年なされている。しかし、デザインや解析においてバイオマーカー開発や治療法自体に主眼が置かれることが多く、疾患登録の情報を有効活用する治療法開発型の研究デザインの研究は進んでいない。そこで、登録研究から介入研究へと橋渡しし、治療法を確立するための効率的な研究デザインと解析方法の開発が必要と考えた。

疾患登録の利点は対象疾患における患者のほぼ全数が把握できる点である。欠点は、因果関係を明らかにしようとした時に、未測定の要因やバイアスの存在である。介入研究の利点は介入効果の推定へのバイアスの制御がしやすいが、欠点として現実の対象者集団と乖離する可能性がある。また希少疾患では厳密な仮説を検証するデザインが困難な場合が多い。そこで、これらの互いの利点を生かし、相補的に研究デザインと解析方法の開発を行う。

### 2. 研究の目的

(1)疾患登録の情報をを用いて、疾患登録内介入研究のデザインを検討する。介入研究は疾患登録の部分集団であるが、さまざまな選択除外基準や研究運用上の設定などにより、対象者が現実の集団と乖離する可能性がある。そこで疾患登録での患者情報を用いて介入研究への選択確率を求め、疾患登録が表現する全体集団に結果を外挿する。

(2)疾患登録の情報をを用いて、疾患登録内コホート研究のデザインを検討する。コホート研究は疾患登録の部分集団であるが、選択バイアス等により対象者が現実の集団と乖離している可能性が高い。また、コホート研究では主たる治療法と結果の間に交絡因子が影響する可能性もある。そこで、治療を受ける確率である傾向スコアを利用する。また、コホート研究における短期予後から長期予後を予測するモデルを活用し、疾患登録が表現する全体集団への推定へとつなげる。

(3)疾患登録において予後の調査を行っている場合がある。しかし、疾患登録の主眼は患者数把握にあるため十分な情報を収集していない。そのため、予後に対する治療法等の影響を調べる場合、バイアスを含む推定となっている可能性が高い。これに対し、コホート研究の情報をを用いてバイアスを減少させる方法を検討する。

### 3. 研究の方法

(1)疾患登録と介入研究の被験者背景情報を対比させ、介入研究への選択確率を用いて介入研究の結果を現実に近い対象者集団に外挿する。

(2)コホート研究の部分の効果の推定にバイアスが存在すると考えられるため、治療を受ける傾向スコアとコホート研究への選択確率を用いてバイアスを減少させ、治療効果を推定する。またこのとき、コホート研究における短期予後から長期予後の予測モデルを現実に近い対象者集団へ外挿することも検討する。

(3)疾患登録において予後情報を追跡する場合、情報の不十分さから十分な推論は困難であるが、条件を満たせば未測定のバイアスをも制御できる操作変数法等を希少疾患において展開する。

### 4. 研究成果

(1)に該当する例として、限局性皮質異形成 II 型のでんかん発作に対する治療薬の安全性と有効性を検討する試験では、希少難治性てんかんレジストリーを利用する前向きコホート研究を新たに設定した。この前向きコホート研究の対象集団を外部対照群として利用する。現在、介入試験と前向きコホート研究は実施中である。解析段階で患者背景分布を確認し、効果の大きさを推定する予定である。コホート研究は(2)につながる状況でもある。設定したデザインと留意点を成果としてまとめた。

(3)に該当する例として、小児再発・難治性急性白血病に対する低用量抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた T 細胞充満 HLA ハプロ移植の安全性と有効性を検討する試験では、日本造血細胞移植データセンターのデータを外部対照群として利用する介入研究の計画を設定した。長期的な無イベント生存時間を評価する。解析段階では疾患レジストリーと介入研究の類似性の検討が重要となり、傾向スコアを用いた効果の大きさの推定を試みる。将来的に(3)につながる状況である。設定したデザインと留意点を成果としてまとめた。

新たな臨床試験デザインとしてマスタープロトコル試験の概念が提唱され、特に希少疾患領域における利用が期待されている。がん領域を中心にマスタープロトコル試験に関するレビューを行い、その成果をまとめた。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Akiko Kada, Jun Tohyama, Hideaki Shiraiishi, Yuki toshi Takahashi, Eiji Nakagawa, Tomoyuki

Akiyama, Akiko M Saito, Yushi Inoue, Mitsuhiro Kato. A single-arm open-label clinical trial on the efficacy and safety of sirolimus for epileptic seizures associated with focal cortical dysplasia type II: a study protocol. The Kurume Medical Journal 2019 (in press).

査読有

Hirakawa Akihiro, Asano Junichi, Sato Hiroyuki, Teramukai Satoshi. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. Contemporary Clinical Trials Communications 2018; 12: 1-8. doi: 10.1016/j.conctc.2018.08.009 査読有

嘉田晃子. 希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン. 薬理と治療 2016; 44: s102-s104. 査読無

平川晃弘. レジストリーデータは医薬品開発に活用できるか?. 薬理と治療 2016; 44: s100-s101. 査読無

〔学会発表〕(計6件)

Akiko Kada, Akiko M Saito. Evaluation of effect by using different control of internal clinical trial in rare disease registry. 38<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (SCB2017)(国際学会). 2017

平川晃弘. 個別化医療を目指した先進的試験デザイン. 第13回DIA日本年会. 2016/11/13~11/15. 東京都江東区

平川晃弘. 疾患レジストリーを用いた医薬品開発の効率化. 第13回DIA日本年会. 2016/11/13~11/15. 東京都江東区

嘉田晃子. 希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン, 日本臨床試験学会第7回学術集会総会(招待講演), 2016/3/11, 名古屋

平川晃弘. レジストリーデータは医薬品開発に活用できるか?, 日本臨床試験学会第7回学術集会総会(招待講演), 2016/3/11, 名古屋

Akiko Kada, Akiko M Saito. Evaluation of the effect of selection pattern of internal cohort study from a disease registry, East Asia Regional Biometric Conference 2015(国際学会), 2015/12/20, Fukuoka

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 平川 晃弘

ローマ字氏名: (HIRAKAWA, akihiro)

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院医学系研究科(医学部)

職名：特任准教授

研究者番号（8桁）：90609330

(2)研究協力者

研究協力者氏名：齋藤 明子

ローマ字氏名：(SAITO, Akiko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。