

臨床試験分野での RWD利活用事例と 目的に適合したデータ収集

国立がん研究センター中央病院
国際開発部門/臨床研究支援部門
中村 健一

アウトライン

- 本日はRWDの「薬事利活用」に絞ってお話しします
- RWDの薬事利活用事例
 - 事例①: MASTER KEYプロジェクト
 - 事例②: TRIUMPH試験
 - 事例③: 受け皿試験 (BELIEVE)
- 薬事利活用を行う際の質の作り込み
 - Routineでの一定の質の担保 + add-onでの質の向上
 - Proportionalityの概念

新たな潮流

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us?

Rachel E. Sherman, M.D., M.P.H., Steven A. Anderson, Ph.D., M.P.P.,
Gerald J. Dal Pan, M.D., M.H.S., Gerry W. Gray, Ph.D., Thomas Gross, M.D., M.P.H.,
Nina L. Hunter, Ph.D., Lisa LaVange, Ph.D., Danica Marinac-Dabic, M.D., Ph.D.,
Peter W. Marks, M.D., Ph.D., Melissa A. Robb, B.S.N., M.S., Jeffrey Shuren, M.D., J.D.,
Robert Temple, M.D., Janet Woodcock, M.D., Lily Q. Yue, Ph.D., and Robert M. Califf, M.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence

Rory Collins, F.R.S., Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Martin Landray, Ph.D., F.R.C.P.,
and Richard Peto, F.R.S.

REVIEW ARTICLE

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D.,
and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both

Janet Woodcock, M.D., and Lisa M. LaVange, Ph.D.

ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

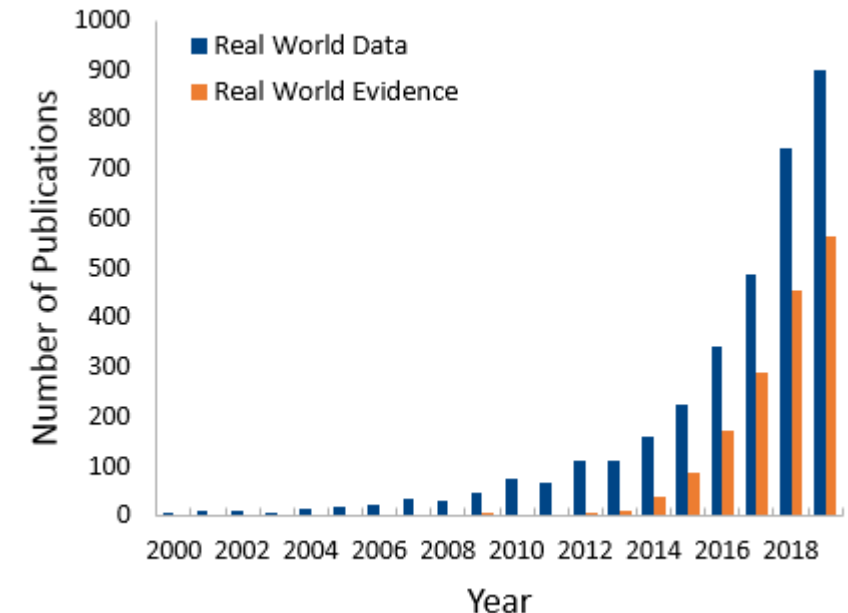
January 2017

RWD、MASTER protocol、Proportionality・・・
臨床試験の**効率化**を求める声が大きき背景に

Why RWD?

- 従来のランダム化比較試験の問題点
 - Too few 対象患者数が少ない
 - Too simple 合併症がある患者は除外
 - Too brief 追跡期間が短い
 - Too median-age 小児や高齢者が少ない
 - Too narrow 治療法を限定
- 従来のRCTだけでは対応できない状況が増加
 - RCTのコストが増大、期間が延長
 - 高齢者が増加し、外的妥当性が低下
 - 候補薬が増加
 - ゲノム医療等で対象のsegmentationが進んだ

PubmedでのRWD/RWE論文数



米国主導でのRWDの薬事への活用

■ 21st Century Cures Act

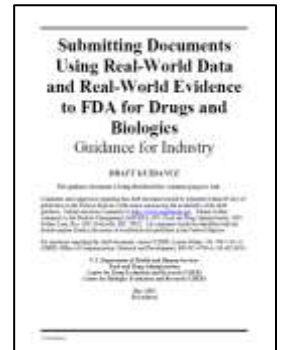
- 医薬品の承認申請や市販後評価に活用するため、RWDを活用して新規医療技術の導入を加速させるための連邦法(2016)
 - 研究開発費の高騰、対象のセグメンテーション、RCTの非効率さが背景
 - Actに基づき、FDAがRWEプログラムや薬事申請ガイダンスを発行
 - 企業、団体が大規模データベースを構築し、商業利用する動きが活発に

■ 男性乳癌に対するpalbociclibの適応拡大(2019)

- GCP非準拠の3つのRWDに基づく承認
 - IQVIA claim data: IQVIAの保険請求DB(治療継続期間etc.)
 - Flatiron Health EHR: EHR由来のDB(奏効割合、治療継続期間、AE)
 - Pfizer global safety DB: 安全性管理DB(AE)

■ 肺移植後免疫抑制剤としてのprografの適応拡大(2021)

- GCP非準拠のRWDに基づく承認
 - 移植患者レジストリ & Social Security Numberの死亡DBでnatural historyと大きな差



✓ 対照群としての利用ではなく、non-GCPのデータそのもので薬事承認した点が画期的

RWDに対する強烈な批判

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence

Rory Collins, F.R.S., Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Martin Landray, Ph.D., F.R.C.P., and Richard Peto, F.R.S.

Box 1. Facilitation of Randomization to Enhance Patient Care and Protect Public Health.

Randomization Provides Evidence about Treatment Effects That Can Be Trusted

Randomization results in groups of patients that are balanced (give or take the play of chance) with respect to their risks of all types of health outcomes. Consequently, in sufficiently large randomized trials, the effects of a treatment can be reliably assessed. Nonrandomized observational studies may be able to detect large treatment effects. However, the potential biases can be appreciable, so such studies cannot be trusted when the benefits or harms of a treatment are actually null or only moderate.

Obstacles to Randomized Trials Should be Removed to Protect Patients

Increased focus on adherence to rules rather than on the scientific principles that underlie randomized trials has substantially increased the complexity and cost of trials.

Promotion of nonrandomized analyses of databases as a rapid source of "real-world evidence" about the effects of treatments is a false solution to the problems caused by the bureaucratic burdens imposed on randomized trials.

Instead, obstacles to randomized trials should be removed to allow more new treatments to become available and to facilitate the reliable assessment of existing treatments.

(N Engl J Med, 2020; 382:674)

- 治療効果を検証するために、ランダム化しないデータベースの活用を推進することは、RCTに附随する“bureaucratic burdens”から引き起こされる問題に対する“false solution”である
 - それよりはRCTにまつわる様々な手間を取り除くべき
 - Large and simple trialを推進するOxford大学からの提言

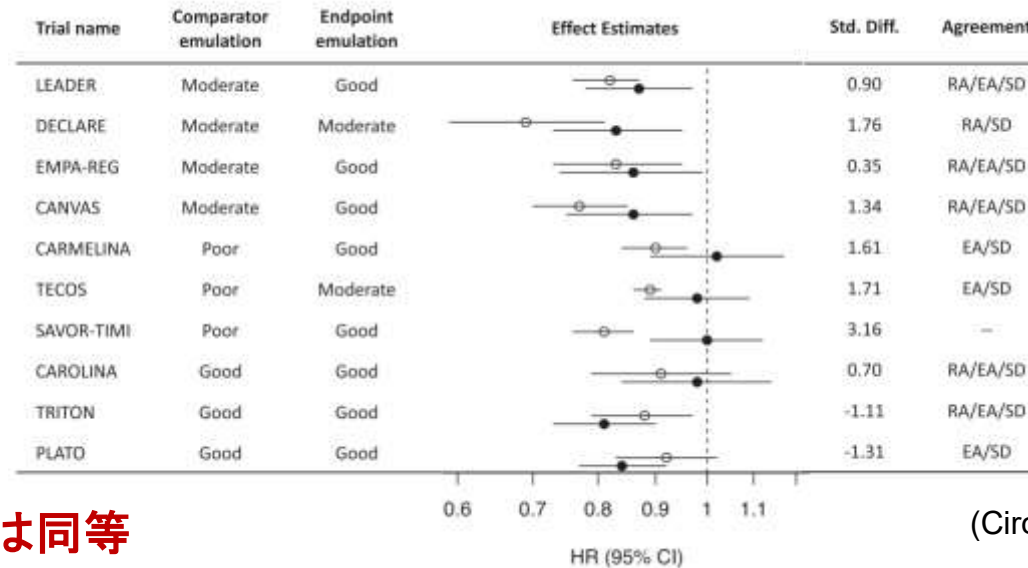
RCTの結果はRWDで再現されるか？

- 2017年に高インパクトジャーナルに公表された220試験の結果がRWDで再現されるかどうかを検討 (JAMA Netw Open. 2019)
 - 220試験中、204試験(92.7%)がRCT
 - 保険償還や電子カルテに記録されたRWDで同じ結果を示すのは15%のみ(35試験)
 - RWDもピンキリで、少なくとも保険償還や電子カルテでの再現性はかなり低い
- RCT duplicate project
 - 2019年4月から開始されたFDA、Brigham and Women's Hospital、Aetion社による共同研究
 - 既に文献発表されているRCT30件を、RWEで再現する試み
 - データソース：Optum Clinformatics (2004-2019)、IBM MarketScan (2003-2017)、Medicare Parts A, B, and D (2011-2017)
 - FDAはRCTに基づく薬事判断を、RWEで行えるかどうかを検証

RCT duplicate project



- リラグルチドの試験 "LEADER"
- ダパグリフロジンの試験 "DECLARE"
- エンパグリフロジンの試験 "EMPA-REG"
- カナグリフロジンの試験 "CANVAS"
- リナグリプチンの試験 "CARMELINA"
- シタグリプチンの試験 "TECOS"
- サキサグリプチンの試験 "SAVOR-TIMI"
- リナグリプチンの試験 "CAROLINA"
- プラスグレレル vs クロピドグレレルの試験 "TRITON-TIMI"
- クロピドグレレルの試験 "PLATO"



→ 10件中6件は規制当局の結論としては同等

(Circulation. 2021;143:1002–1013)

■ RCT duplicate projectの目標

- RWEを用いて解析する際に考慮に入れるべき因子の特定
- RWDを手順通りに解析した場合、どの程度の頻度で同じ結論となるか定量的に把握
- RWEによるRCT結果の再現性に影響のある要素の特定

→FDAのRWEに関するガイダンスへ反映

一言でいえば「RCTの設計を再現できないRWEは使えない」ということ

* FDA Guidance, Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products

レジストリの薬事活用に関する2つの通知

The screenshot shows the PMDA website header with the logo and name: 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency). It includes a search bar, font size options (Standard, Large), and a language selector (日本語). Below the header is a navigation menu with categories like Home, Reviews, Post-marketing Safety Measures, Relief Services for Adverse Health Effects, Regulatory Science (RS) Standard Development (JP, GL), and International Affairs. There are also buttons for 'Add this page to "Favorite pages"' and 'Print the text'.

全般

タイトル	発出年月日 通知番号等
「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について	令和3年3月23日 薬生薬審発0323第1号 薬生機審発0323第1号
「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について」の訂正について	令和3年3月29日 事務連絡 令和3年3月23日
「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について	薬生薬審発0323第2号 薬生機審発0323第2号

Regulatory Science/The Science Board/Standard Development

- [Regulatory Science](#)
- [Outline](#)
- [Recent Publications by PMDA Staffs](#)
- [Recent Presentation by PMDA Staffs](#)
- [Regulatory Science Research in PMDA](#)
- [Projects Across Multi-Offices in PMDA](#)
- [The Science Board](#)

RWD WG

Activities

The purpose of this WG is to deal with regulatory issues related to Real World Data (RWD) such as utilization of patient registry data and medical information databases. The WG contributes to clarify general principles on RWD utilization and data reliability ranging from development through post-marketing surveillance of drugs and medical devices, etc.

- Publicize the MHLW notifications on RWD utilization in Japan and overseas.
- Extract potential issues with implementing the notifications.
- Announce results of the WG's activity (e.g., organizing examples of regulatory use of RWD, or facilitating RWD utilization) in Japan and overseas.

Established

April, 2021

Mar.23.2021	PSEHB/PED Notification No.0323-1 PSEHB/MDED Notification No.0323-1	Basic Principles on Registry Utilization for Applications
Mar.23.2021	PSEHB/PED Notification No.0323-2 PSEHB/MDED Notification No.0323-2	Points to consider for assurance of the reliability in utilization of registry data as applications

レジストリ(外部対照)に求められる要件は？

薬生薬審発0323第1号、薬生機審発0323第1号 令和3年3月23日
「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について

■ 患者集団

- 結果に影響を与える因子が臨床試験対象患者と類似しているか？
- 臨床試験の選択基準から外れた患者ばかりが含まれている可能性はないか？
- 事前に統計解析計画書を定め、恣意的な患者抽出にならないよう配慮

■ 評価項目

- レジストリで収集するデータが、同じ評価方法で評価されているか？
- バイアスが最小化されていることが主張できるか？

■ 評価期間

- 評価期間が大きすぎたり、データ収集の質が著しく異なっていないか？

■ 統計手法

- 事前に統計解析計画書を定め、欠測の取り扱い等を明確化
- 感度分析でバイアスの影響を評価

■ 前向きか後向きか

- 前向きレジストリの際には、比較可能性を保つために評価項目、評価法等を事前に定める

✓ 要は元の臨床試験とレジストリとの「比較可能性」が保たれていることの説明が大事

レジストリデータの品質管理は？

薬生薬審発0323第2号、薬生機審発0323第2号 令和3年3月23日
「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について

■ データ収集方法

- データ入力手順、入力者、入力者への教育訓練

■ 収集データの取り扱い

- データの外部提供の際の匿名化手順
- データクリーニングの手順、修正履歴の記録手順等

■ モニタリング

- モニタリングの実施は必須とはされていない
- 実施されている場合には、「あらかじめ手順が規定され、手順に従って実施されていること、必要に応じ記録を確認することが望ましい」と記載があるのみ

- ✓ 事前に手順を規定しておくことがポイント
- ✓ 具体的な品質の議論は実例を積み重ねて

RWD/RWEの活用はどこから始めるべき？

- レジストリ やビッグデータが全てを解決してくれるとの妄想は捨て、
データの信頼性保証を柔軟に考え、希少疾患への活用からスタート
 - ✓ 一般的なデータベースの性質として、データ品質とデータの総数の両方を引き上げることは技術的、資金的な困難を伴う。どちらかのレベルを上げるとどちらかは下がるのが普通。そのため、高品質なデータを必要とする規制場面では、比較的少数のデータですむ **希少疾患への活用が現実的**。
(参照 2020年3月27日 第6回 臨床開発環境整備推進会議 資料2-3 PMDAにおけるCINの取組み)
 - ✓ 非常に多数のデータを要するcommon disease の医薬品評価への活用は、データの規模と品質レベルのバランスの見直しが必要となる。各国の規制当局でも未だ検討段階とみられる。

藤原康弘
第1回医薬品開発協議会

デンスの質を考慮すると、**ランダム化比較試験を実施すべき**である。

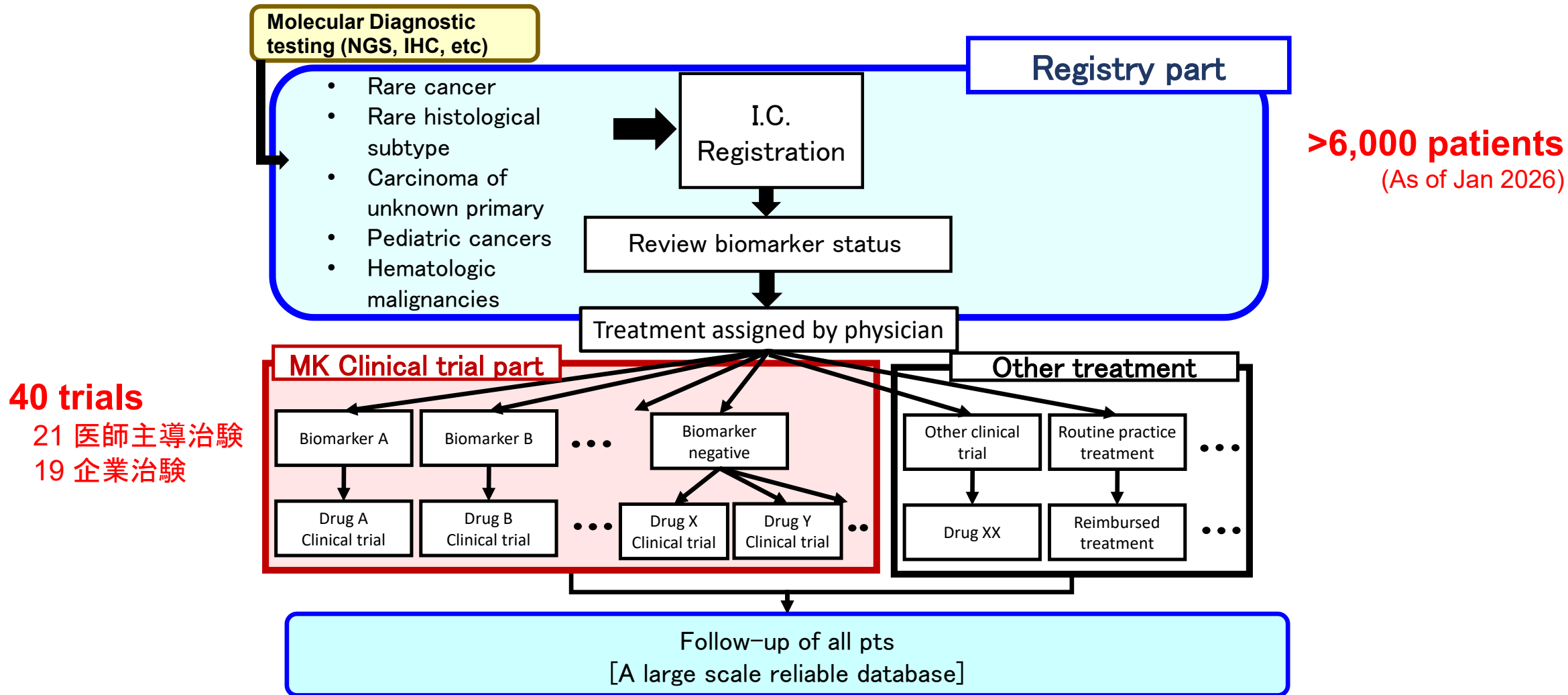
しかしながら、**患者数が少ない希少疾患や患者数が少ない小児疾患**を対象とする場合等のように、対照群を置いたランダム化比較試験が困難である場合がある。その場合に、**レジストリデータを外部対照として活用**することで、臨床試験の症例数が少数の場合でも、当該臨床試験に登録された患者背景に合わせた対照群を設定できる可能性が考えられる。また、外部対照として用いる場合の他

薬生薬審発0323第2号、薬生機審発0323第2号 令和3年3月23日

「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について

事例①: MASTER KEYプロジェクト

~レジストリの外部対照としての利用



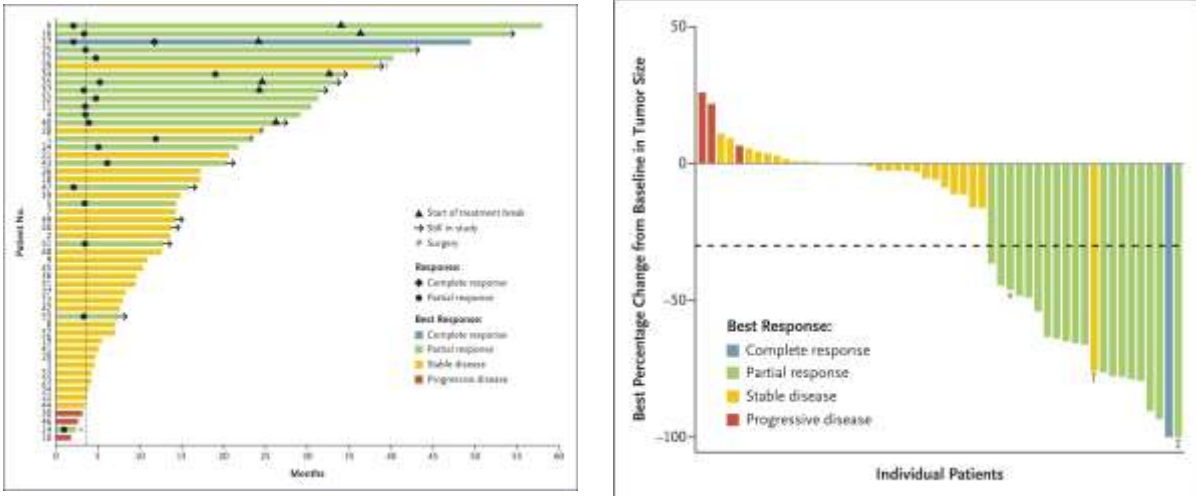
レジストリで信頼性の高いヒストリカルデータを構築
レジストリデータを外部対照として用いて、単群試験での薬事承認を目指す

US NCI trial

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma

Alice P. Chen, M.D., Elad Sharon, M.D., M.P.H., Geraldine O'Sullivan-Coyne, M.D., Ph.D., Nancy Moore, R.N., Jared C. Foster, Ph.D., James S. Hu, M.D., Brian A. Van Tine, M.D., Ph.D., Anthony P. Cooley, M.D., William L. Read, M.D., Richard F. Riedel, M.D., Melissa A. Burgess, M.D., John Clod, M.D., Ph.D., et al.



FDA grants approval to atezolizumab for alveolar soft part sarcoma

2022/12/9 FDA grants approval

Resources for Information | Approved Drugs

On December 9, 2022, the Food and Drug Administration (FDA) approved atezolizumab (Tecentriq, Genentech, Inc.) for adult and pediatric patients 2 years of age and older with unresectable or metastatic alveolar soft part sarcoma (ASPS).

Content current as of: 12/9/2022

Chen et al. N Engl J Med 2023; 389:911-92

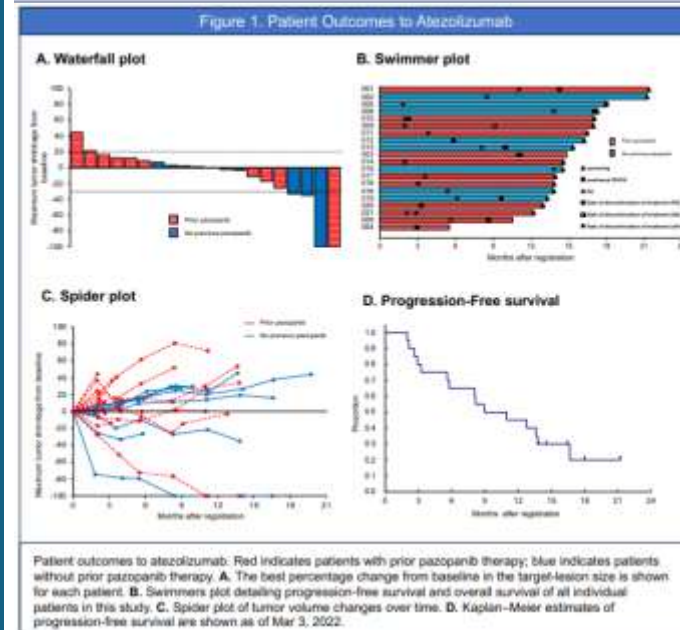
Japan MASTER KEY trial

#1571824

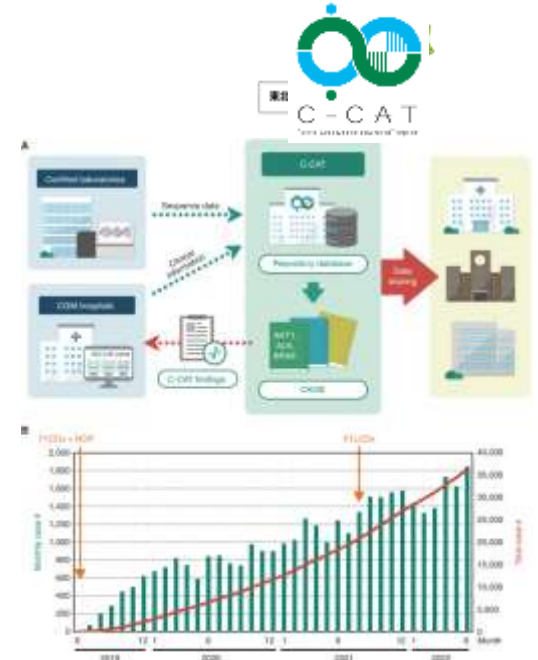
Atezolizumab in Japanese patients with advanced alveolar soft part sarcoma: a multi-center, single-arm, investigator-initiated phase 2 trial (NCCH1907)

Makoto Endo¹⁾, Yuki Kojima²⁾, Motoko Arakaki²⁾, Tadaaki Nishikawa²⁾, Yukari Hoshina²⁾, Kenta Anjo²⁾, Ryunosuke Machida²⁾, Akihiro Hirakawa³⁾, Masahiko Ichimura²⁾, Hitomi S. Okuma²⁾, Kenichi Nakamura²⁾, Ikuo Kudawara⁴⁾, Masanobu Takahashi⁵⁾, Kan Yonemori²⁾

1) Kyushu University, Japan, 2) National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, 3) Tokyo Medical and Dental University, Japan, 4) National Hospital Organization Osaka National Hospital, Japan, 5) Tohoku University Hospital, Japan



CTOS 2023. Abstract #1571824



2025/2/20
 単群の医師主導治験のデータとC-CATのRWDに基づき
 胞巣状軟部肉腫に対してアテゾリズマブの適応拡大が承認

事例②: TRIUMPH試験(国がん東)

■ TRIUMPH試験

- 対象: 切除不能進行再発HER2陽性大腸癌
- 介入: ペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法
- Primary endpoint: 奏効割合
 - 結果: 27例中8例(30%)が奏効(パネル検査でのHER2陽性群)

■ SCRUM-Japan Registryの14例を対照データとしてPMDAへ提出

- 14例のうち最良総合効果の評価が可能だった13例での奏効割合は0%
 - このうち本人の署名により同意のあった6例が「評価資料」として採用(残りは「参考資料」扱い)
 - MyPathway試験登録患者(n=57)、Flatiron DB(n=17)も参考資料として提出

た、TRIUMPH 試験の SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群(評価)における結果(7.1.1.1 参照)は既存治療の有効性に関する参考情報にはなるものの、検討された患者数が極めて限られており、患者背景因子の偏りが結果に影響を及ぼす可能性があること等から、当該試験の TRA/PER 群における結果との比較には限界がある。

しかしながら、TRA 及び PER は HER2 を標的とした抗体医薬品であることに加え、TRIUMPH 試験における奏効率の結果は下記に示す既存治療の試験成績を上回る臨床的に意義のある結果であったこと等

レジストリデータにどこまでの質を求めるか？

■ SCRUM規制対応レジストリの体制

- 患者同意を得て前向きに登録
- 有効性評価の画像検査間隔を統一
- 中央モニタリング+オンサイト サンプリングSDV
- CDISC変換

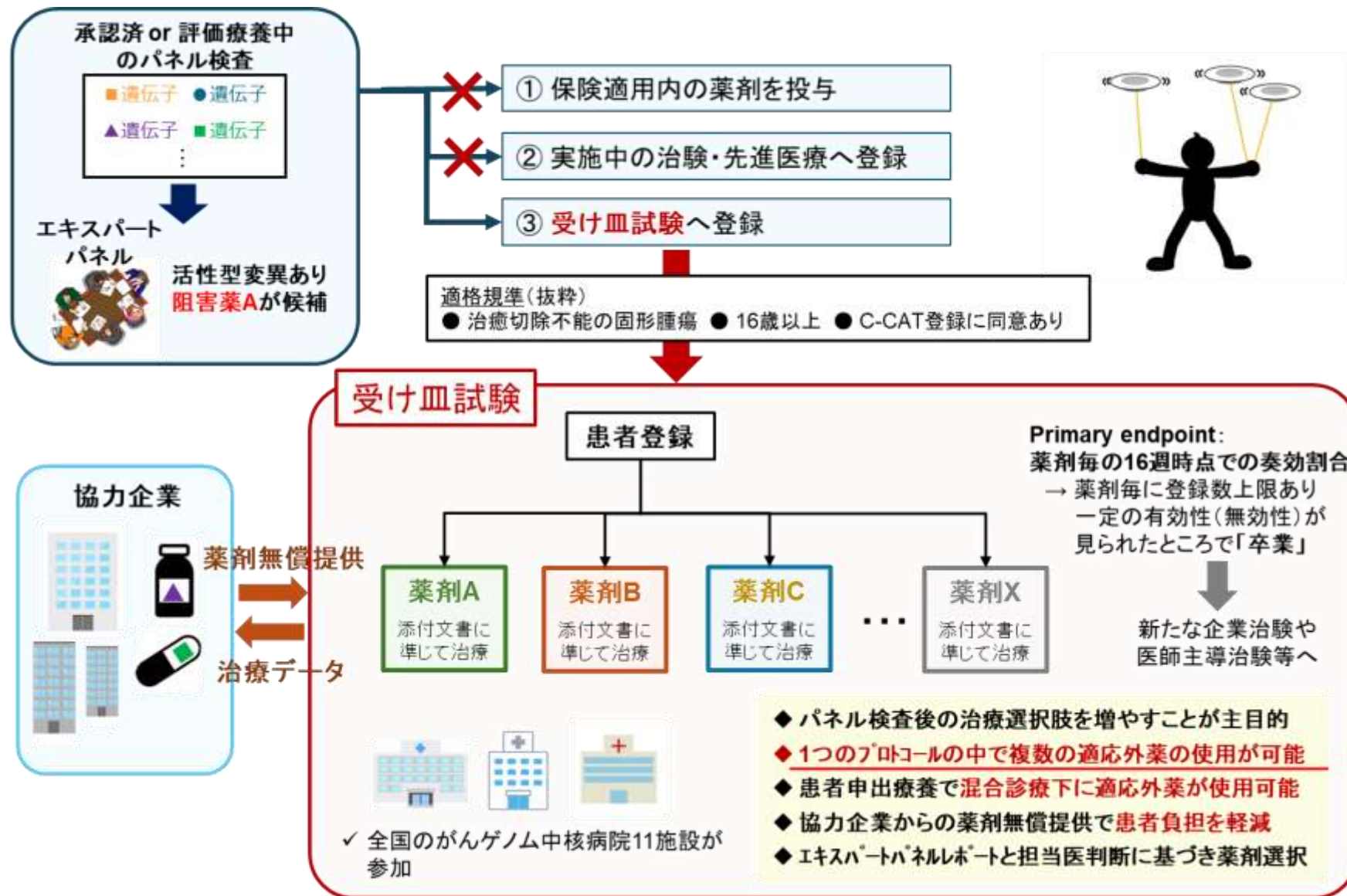
■ レジストリに質を求めると、コストが増大

- ほとんどのレジストリは薬事を意識せずにデータ収集がなされている
- すべてのレジストリにSCRUM-Japan Registry並みの質を求めるのは現実的か？

■ レジストリの利用可能性は組み合わせるデータや状況によっても異なる

- Robustな対照データが既に存在する場合と、まったくない場合では求められる質は異なる
- Common diseaseとRare diseaseでは求められる質は異なる

事例③: 受け皿試験 (BELIEVE)



8社22薬剤

受け皿試験：目的は？

- 主目的は「治療選択肢を増やすこと」
 - Scientificには、Signal findingが目的
 - 直接薬事申請を狙っているわけではない
 - 収集データは最低限
 - 簡素な中央モニタリングのみ
 - 80例を目安にいったん継続の可否を検討する
 - それ以前にもBayes流で有効中止、無効中止あり
- “Signal”が見つければ？
 - 「卒業」して、あらためて医師主導治験・企業治験を立案するのが原則
 - 非常に高い有効性が見出されたら”add-on monitoring”で薬事への活用も検討(?)

受け皿試験: 薬事への利活用

審議結果報告書

令和 5 年 10 月 25 日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] タフィンラーカプセル50mg、同カプセル75mg
[一般名] ダブラフェニブメシル酸塩
[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 3 月 15 日

受け皿試験のダブラフェニブトラメチニブ コホートの結果にも続き、ダブラフェニブが「BRAF遺伝子変異陽性の進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)」対して適応拡大が承認(参考資料)

奏効割合:28.0%(95%CI:16.2-42.5%)

7.2.2 国内試験

7.2.2.1 国内試験 (CTD 5.3.5.4 : NCCH1901 試験<2019年9月~実施中 [データカットオフ:20■年■月■日]>)

標準的な治療選択肢のない BRAF 遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者等²⁰⁾ (年齢は問わない²¹⁾) (目標症例数:測定可能病変を有する患者 50 例、測定可能病変を有しない患者 30 例)を対象に、DAB/TRA 投与等の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が患者申出療養として、国内 12 施設で実施された。本申請では、BRAF 遺伝子変異を有する患者を対象とした DAB/TRA コホートの結果のみが提出された。

用法・用量は、DAB 150 mg を BID 及び TRA 2 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は

中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験の DAB/TRA コホートに登録された 57 例 (測定可能病変を有する患者 50 例、測定可能病変を有しない患者 7 例) 全例が DAB/TRA 投与を受け有効性及び安全性の解析対象とされた。

本試験における主要評価項目とされた、治療開始後 16 週までの、測定可能病変を有する患者における RECIST ver.1.1 に基づく担当医判定による奏効率は表 15 のとおりであった (データカットオフ:20■年■月■日)。

表 15 最良総合効果及び奏効率
(測定可能病変を有する患者集団、担当医判定、20■年■月■日データ固定)

最良総合効果	例数 (%)
	固形腫瘍 50 例
CR	0
PR	14 (28.0)
SD	28 (56.0)
PD	6 (12.0)
NE	2 (4.0)
奏効 (CR+PR)	14
奏効率 [95%CI*] (%)	28.0 [16.2, 42.5]

*: Clopper-Pearson 法

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、7/57 例 (12.3%) に認められ、疾患進行による死亡 4 例を除く死因は、低酸素症 1 例、心停止 1 例及び腫瘍出血 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

レジストリ: 利活用の目的により(後から)品質レベルも変わる

- New drug application: “Evaluation data”
 - Safety and efficacy information of off-label use
 - Comparator of single arm clinical trial
- New drug application: “Reference data”
 - Safety and efficacy information of off-label use
- New drug application: supplementary/related information
 - Post market commitment required for conditional early approval
 - Surveillance sometimes required for the public knowledge-based application
 - Clarification for the borderline of indication
 - Platform for clinical trials
- Reexamination drug application
 - Post-marketing surveillance

high
grade



low
grade

✓ 一定の品質は確保しつつ、レジストリから抽出して利用するデータの利用目的が決まった段階で、add-onで品質を担保する手立てをとる

MASTER KEYでの信頼性確保の方策

■ データの取扱い

- あらかじめデータ収集方法やデータの取り扱いの手順書を策定
- 専任スタッフによるデータ入力
- データ管理室によるデータマネジメント・中央モニタリング
- モニターによるサンプリングのSDVを実施

■ 系統的なオンサイトモニタリングを行う？

- 6,000例を超えるレジストリの全患者、全データに対してSDVを行うことは困難かつ非効率
- データの品質は”fit-for-purpose”であるべきだが・・・
 - 最初から”purpose”が定まらないのがレジストリ、RWDの難所
 - ”purpose”が定まった段階で後付けのモニタリング (adaptive monitoring) を行い、データ品質を担保
 - 対象となるデータは多くて数十例程度
 - 評価資料とするか参考資料とするかで求められる品質も異なる

Proportionality: GCP renovationの最重要概念

■ GCP renovation

- ICH-E6は約20年ぶりに改訂され(R2)、2019年7月にStep 5へ
 - データ収集の電子化
 - 品質マネジメントシステムの実装
- しかし本文の改訂はわずかにとどまった
- アカデミアを中心に大幅改訂を求める声が大きく、ICH-E8(臨床試験の一般原則)の改訂に引き続いて、ICH-E6の大改訂が行われることに

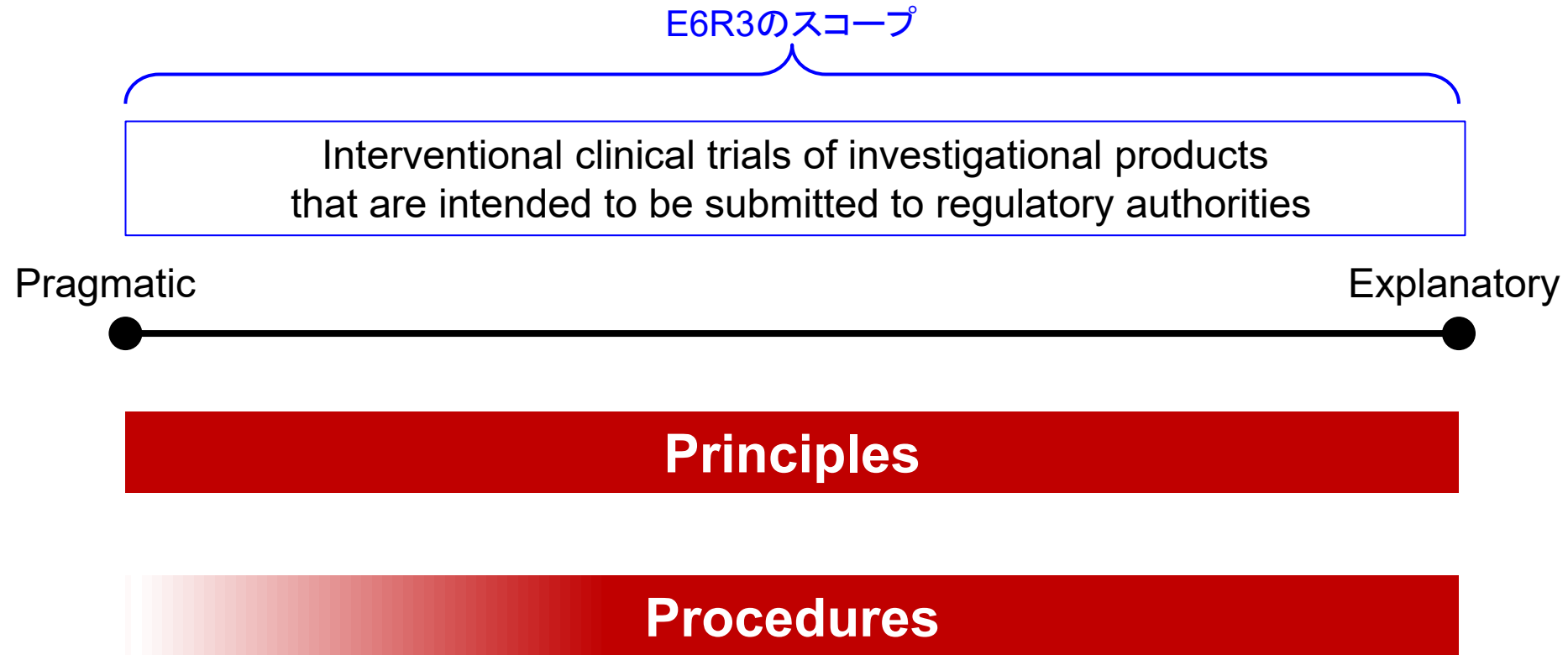
■ GCP renovationの要点

- 多様化が進む臨床試験デザインやデータソースに対応した適切で柔軟な指針を提供する(GCP renovation reflection paperより)
- 研究の目的に応じて、品質の要求水準は異なる(propportionality)
- 従来の「治験」ではなく、より広いデザインを受け入れる

Risk-proportionate approach

- 臨床試験の質は”fit-for-purpose”で考えるべし（GCPはチェックリストではない）
 - (Principle 6.1) **Quality of a clinical trial** is considered in this guideline as **fit for purpose**.
- 臨床試験の質にとってクリティカルな要素（CTQ factors）を同定し、臨床試験を構成するあらゆる要素に対して前向きに質を作りこむ（Quality by Design）
 - (P6.2) **Factors critical to the quality** of the trial should be identified. These factors are attributes of a trial that are fundamental to the protection of participants, the reliability and interpretability of the trial results and the decisions made based on those trial results. **Quality by design** involves focusing on the design of all components of the trial in order to maximise the likelihood of trial success
- 臨床試験のプロセス、アプローチは、参加者に対するリスクと収集されるデータの重要性に見合った（proportionate）方法で実施されるべき
 - (P7) Clinical trial processes, measures and approaches should be implemented **in a way that is proportionate to the risks to participants and to the importance of the data collected**.

Proportionalityの考え方



✓ Principlesを遵守することが重要で、proceduresは試験の目的に応じて柔軟に適用 (proportionality)

ICH-GCPのPrinciples

■ Principlesが最も大事

1. 倫理原則に従って実施する
2. インフォームド・コンセントを取る
3. IRB/IECによる審査を受ける
4. 科学的に妥当性を担保する
5. 適切なトレーニングを受けたものにより臨床試験は行う
6. 臨床試験の質はfit-for-purposeで行う
7. 臨床試験のプロセスは試験参加者のリスクとデータの重要性に釣り合った方法とする
8. 明確、簡潔、実施可能なプロトコルに基づいて臨床試験は行う
9. 結果の信頼性を確保する
10. 臨床試験の役割と責任は適切に文書化する
11. 臨床試験試験薬の品質を確保する

GCPの位置づけの転換

100%入ってないから、GCP準拠とは言えないですね



多くの(?)日本人

「チェックリスト」としてのGCP
から



もちろんGCPの原則を守ってやっていますよ(手順は実情にあわせたやり方で柔軟に運用)



海外の研究者

「考え方」としてのGCP
へ

英国での事例

■ RECOVERY試験

- COVID-19に対する複数の薬剤の効果を調べるプラットフォーム試験

■ 有効だった治療

- 酸素吸入が必要な患者に対するデキサメタゾン
- 酸素吸入が必要な患者に対するトシリズマブ

■ 効果が否定された治療

- ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン、ロピナビル・リトナビル
- アスピリン、コルヒチン

■ 試験実施体制

- 薬剤は通常診療で用いているものをそのまま使用
- サンプルサイズの事前規定なし
- オンサイトモニタリング行わず
- 一回の追跡調査のみで、残りは電子カルテからデータ収集



Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19

The RECOVERY Collaborative Group*

(N Engl J Med.384(8);693-704, 2021)

they were unable to provide consent. The trial was conducted in accordance with the principles of the Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonisation and

ICH-GCP準拠！

- ✓ EMAは試験結果に基き、酸素吸入が必要な患者に対しデキサメタゾンの使用をendorse
- ✓ デキサメタゾンの販売企業は、EMAへ申請すればこの使用法を製品ライセンスへ追加可能に

最後に:RWDに関する雑感

■ RWDの目的はさまざま

- 治験のスクリーニングであればEMRの非構造データは利用できるが、薬事利用は困難
 - 薬事に用いない場合にはRWDの維持コストがしばしば問題に
- 薬事に用いる場合には一定の質の担保と、add-onでの質向上の仕掛けが必要
 - MASTER KEYプロジェクトは薬事利活用を目的とする13の企業との共同研究
 - Routineの品質管理とadd-onでのモニタリングで品質を担保

■ 施設間データ連携の課題

- DCT(オンライン治験)では、施設間データ連携の難しさが課題
- 電子カルテの一次データを構造化する試みもなされているが、現場負担が大きく失敗例も

Thank you for your kind attention!!