

リアルワールドデータを
承認申請等に活用するための
3つの要件と7つの提案

2021 年 4 月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

2020 年度 タスクフォース 1

目次

1 はじめに	1
2 RWD を承認申請等に利用する際に必要な要件	4
2.1 【要件1】 データベースの適合性	5
2.2 【要件2】 データベースの品質	7
2.3 データベースの種類ごとの主な留意点	8
2.4 【要件3】 エビデンスの信頼性	10
3 各ステークホルダーの視点	13
3.1 患者視点	13
3.2 医療機関・アカデミア視点	13
3.3 規制当局視点	14
4 提案	17
4.1 データベースの適合性および品質に関連する提案	19
4.1.1 【提案1】 データベース保有者への提案：データベースの適合性・品質に係る情報の公表	19
4.1.2 【提案2】 製薬企業、規制当局への提案：柔軟な信頼性保証の考え方	19
4.2 エビデンスの信頼性に関連する提案	20
4.2.1 【提案3】 製薬企業、規制当局への提案：目的に応じたエビデンスの評価	20
4.2.2 【提案4】 製薬企業への提案：透明性のある研究実施体制の構築と複数のエビデンスから意思決定につなげるマインドセットの醸成	21
4.2.3 【提案5】 製薬企業、規制当局への提案：意思決定根拠の透明性担保	22
4.3 RWE がもたらす価値に関連する提案	23
4.3.1 【提案6】 製薬企業への提案：多面的な薬剤評価の実現	23
4.3.2 【提案7】 製薬企業への提案：患者にも伝わるエビデンスの提供	23
5 おわりに	26

略語一覧表

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	国際臨床研究データ交換基準コンソーシアム
CIN	Clinical Innovation Network	クリニカル・イノベーション・ネットワーク
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GPSP	Good Post-Marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病及び関連保健問題の国際統計分類
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPI	Patient and Public Involvement	患者・市民参画
RECORD	The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data	日々観察されて集められている診療情報を用いた研究の報告基準
RECORD-PE	The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology	日常的に観察されて集められる健康情報を用いて行われる薬剤疫学研究の報告に関する声名
RWD	Real World Data	リアルワールドデータ
RWE	Real World Evidence	リアルワールドエビデンス
STROBE	The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	観察的疫学研究報告の質改善
TF	Task Force	タスクフォース

1 はじめに

近年、医療関連リアルワールドデータ（RWD）利活用のための種々の政策が政府主導で進められており、効率的な臨床試験の実施に向けた RWD 利活用にも期待が寄せられている。製薬企業が RWD の活用を進める背景として、医薬品の開発費用の高騰¹⁾および法規制の改正や環境整備が挙げられる。

米国では、2016 年に米国食品医薬品局（FDA）の承認プロセスを迅速化し、新たな医療の導入を加速させるために 21st Century Cures Act が制定され、その後、FDA により医薬品の承認申請に RWD/リアルワールドエビデンス（RWE）を活用するためのフレームワーク²⁾が公表された。また、欧州では、2018 年に薬事目的での疾患レジストリの活用に関する Discussion paper³⁾が提示されるなど、欧米では医薬品開発に RWD の利活用を試みる取り組みが活発化している。

本邦では、2016 年に日本再興戦略⁴⁾が閣議決定され、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）の構築を推進し、効率的な臨床開発のための環境整備を進めることが決定された。2017 年には、医薬品の条件付き早期承認制度が開始され、承認条件として製造販売後に必要となる調査等に、医療情報データベースや患者レジストリ等を活用可能であることが明記された⁵⁾。さらに、2018 年に施行された改正 GPSP 省令では、医薬品の製造販売後調査の中に医療情報データベース利用が定義された⁶⁾。また、2021 年 3 月には、「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」⁷⁾、「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」⁸⁾について規制当局から通知が発出された。

RWD を活用した承認申請事例として、欧米では、RWD を外部対照として設定した事例、RWE をメインエビデンスとして適応追加の承認取得を行った事例、承認取得の条件として RWE を活用している事例があり⁹⁾、本邦でも、欧米と比較すると数は少ないものの、RWD を外部対照として設定した事例および公知申請の枠組みで利用された事例がある⁹⁾。

このように、RWD を活用する環境が整備されつつある中、臨床評価部会では 2017 年度より調査・検討を行い、RWD の活用場面や可能性および課題などを示してきた。それに伴い近年は、データベースを提供するアカデミアや事業者等から、規制当局の考えに加えて具体的な製薬企業の意見が求められるようになった。しかし、明確なルールや十分な経験がない製薬企業にとって、具体的な意見を提示することは困難であった。これを受けて、臨床評価部会 2020 年度タスクフォース（TF）1 では、承認申請等に RWD を活用するための要件について製薬企業としての考えを整理した。

本報告書の 2 章では、承認申請等に資する 3 つの要件である、データベースの適合性、データベースの品質、およびエビデンスの信頼性をまとめた（図 1）。3 章では、RWD/RWE を承認申請等へ用いることについて、患者、規制当局、および医療機関・アカデミアの各ステークホルダー

の視点から考察した。4 章では、各ステークホルダーの視点も踏まえて、RWD を利用する製薬企業の立場から、RWD/RWE を承認申請等へ用いるための 7 つの提案（図 1）を行った。

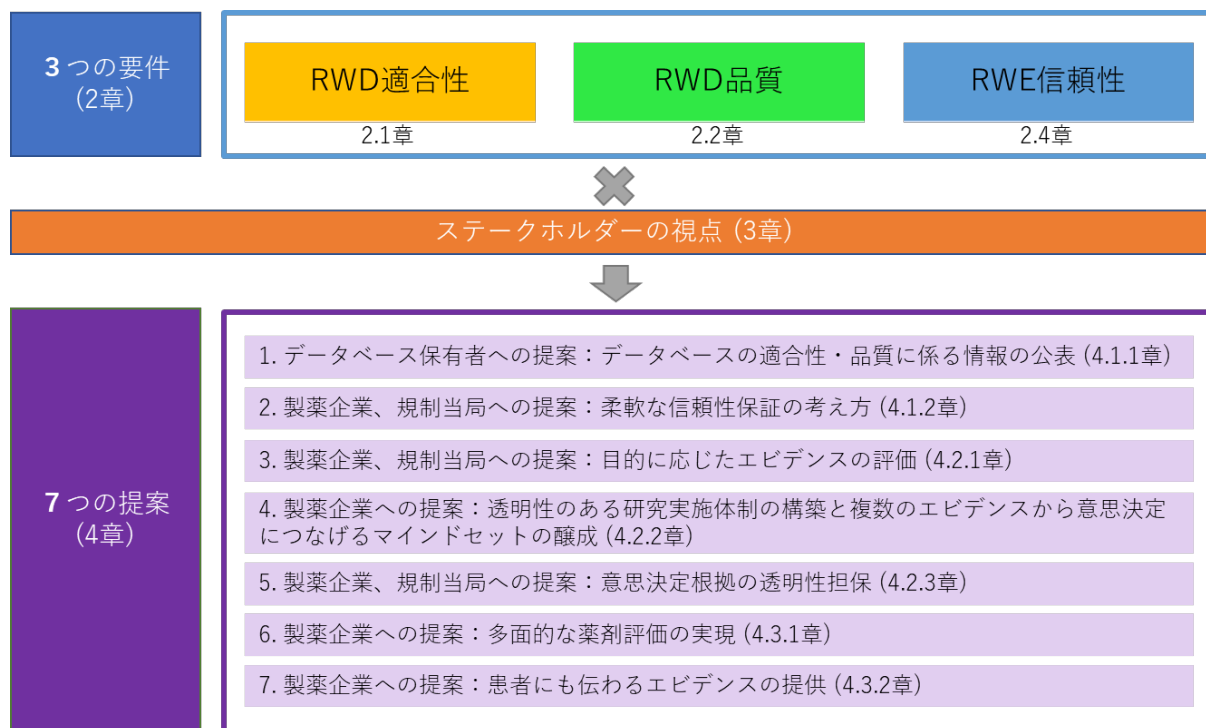


図 1 RWD を承認申請等に活用するための 3 つの要件と 7 つの提案

参考文献

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RA. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. 2016; 47: 20-33.
[<https://dukespace.lib.duke.edu/dspace/bitstream/handle/10161/12742/DiMasi-Grabowski-Hansen-RnD-JHE-2016.pdf;jsessionid=67631D3BEEC48A34F2207EAA666DF915?sequence=1>] (accessed March 2021)
2. U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.
[<https://www.fda.gov/media/120060/download>] (accessed March 2021)
3. EMA. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes methodological and operational considerations. 5 November 2018.
[https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx] (accessed March 2021)
4. 日本再興戦略 2016—第 4 次産業革命に向けて— (平成 28 年 6 月 2 日)
[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/2016_zentaihombun.pdf] (accessed March 2021)
5. 厚生労働省. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知(薬生薬審発 1020 第 1 号 平成 29 年 10 月 20 日)
[<https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>] (accessed March 2021)
6. 厚生労働省. 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等の一部を改正する省令の公布について. 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知(薬生発 1026 第 1 号 平成 29 年 10 月 26 日)
[<https://www.pmda.go.jp/files/000220767.pdf>] (accessed March 2021)
7. 厚生労働省. 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.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000239817.pdf>] (accessed March 2021)

8. 厚生労働省. 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.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000240142.pdf>] (accessed March 2021)
9. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2 (2020 年 4 月)
リアルワールドデータを承認申請へ ～活用促進のための提言～
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/bd_rwd_sg2.pdf] (accessed March 2021)

2 RWD を承認申請等に利用する際に必要な要件

RWD を承認申請、再審査/再評価申請、条件付き承認後の申請、添付文書改訂等の目的（以下、承認申請等）で利用することを想定し、その場合の要件は何であるかについて参考資料^{1),2)}をもとに TF 内で議論を行った。その結果、Duke University Margolis Center for Health Policy のホワイトペーパー¹⁾で示された構成を参考に、「データベースの適合性」、「データベースの品質」、および「エビデンスの信頼性」の3つが主な要件であると考えた。これらの3要件は並列ではなく、土台には“適合性”と“品質”の両側面において期待に見合ったデータベースがあり、そのデータベースを正しく利用することで信頼性の保たれたエビデンスが創出され、そのエビデンスが承認申請等における適切な意思決定に必要な情報を提供できるという関係性にある（図2）。

これらの要件に関する理解を深めるため、2章では各要件の主な構成要素を整理した。なお、本報告書内におけるデータベースとは、本邦で利用可能なRWDの代表格であるレセプトや電子カルテ由来のデータ、および疾患レジストリのデータを想定している。



図2 RWD を承認申請等に利用する場合の要件（概念図）

これらの要件および構成要素と同様の考え方は、これまで我々が実施してきた「目的に適したデータを前向きに収集する一般的な臨床試験」においても用いられてきたが、本報告書ではRWDの二次利用を想定した場合に焦点を当てる。参考として、RWDと一般的な臨床試験データの主な違いを以下に整理した（表1）。この相違点を踏まえ、RWDの特徴を意識して各要件を評価する必要があると考える。

表1 RWD（二次利用）と臨床試験データの主な相違点

	RWD（二次利用）	臨床試験データ
データ利用に対する患者同意	二次利用の同意は必ずしも得られていない	文書同意を得ている
データベース構造	標準的なものはない 保有するデータ項目の種類や粒度も様々である	多くは CDISC 標準に準拠している
データベース保有者	民間事業者やアカデミアなど	臨床試験のスポンサー
データクリーニング	通常実施していない	実施している

また、データベースの適合性や品質は、データベースの種類および使用目的によって留意点が変わる場合がある。このうち、データベースの種類ごとの留意点の違いについて主な内容を 2.3 章に整理した。これらの特徴を理解し、留意すべき点をあらかじめ特定したうえで、承認申請等への利用における要件を満たしているかどうかを評価することが望ましい。

2.1 【要件 1】データベースの適合性

本報告書では、適合性の高いデータベースを「薬事上の意思決定を行うために十分な情報が得られるデータベース」と定義する。利用者は、利用可能なデータベースの中から目的に対して適合性の高いものを選択するよう努め、その選択が適切であることを説明できる必要がある。

この適合性を構成する主要素は、(1) 一般化可能性・代表性 (Generalizability/Representativeness)、(2) 充足性 (Completeness)、(3) 適時性 (Timeliness)、および (4) 比較可能性 (Comparability) である^{1),2)}と考え、以下に 4 つの要素の詳細を述べる。

(1) 一般化可能性・代表性

一般化可能性・代表性（外的妥当性ともいわれる）の高いデータベースとは、関心のある集団の代表的な患者の情報を含んでおり¹⁾、十分な患者数を保有しているデータベースである。例えば、高齢者に好発する疾患に対する治療薬の製造販売後安全性評価に用いるデータベースとして、高齢者データの保有割合が低い社会健康保険のレセプトデータは一般化可能性・代表性が低いと言える。このように、データベースは、そのデータがどのような種類の医療データに由来するかによって性質が異なるため、その特徴を十分に理解して選択する必要がある。また、特に外部対照群として利用する場合には、(4) で述べる比較可能性も同時に評価する必要があり、一般化可能性・代表性よりも優先される場合もある。

(2) 充足性

充足性が高いデータベースとは、曝露、共変量、転帰等のアウトカムを導き出すために重要なデータ項目がデータベース内に存在する、存在しない場合は存在するデータ項目を使用してアル

ゴリズムで導き出すことができるデータベースである¹⁾。特に転帰を主要アウトカムとしている場合には、データ項目の存在確認に加え、転帰を評価するために十分な期間のデータをそのデータベースが保持しているかどうかも充足性の評価に含む。また、交絡調整のため曝露や関心のあ
るアウトカムに影響を与える可能性のある共変量がデータ項目として十分に収集されているかどうか
も忘れてはならない評価ポイントである。このように、充足性は意思決定に必要な情報が得
られるかどうかを担保するための重要な要素である。

充足性の確認においては、それぞれのデータ項目が持つ意味の正しい理解が重要であり、その
ためにはデータが発生した状況、収集時の定義や収集プロセスについての知識を持つ必要がある。
例えば、レセプト由来のデータベース上の傷病名は請求のための保険病名が付与されることや、
すでに治癒している病名が長期にわたり残っていることがある。このような特徴を知らずに表面
的なデータ項目名だけで充足性を評価すると解析結果に誤りをもたらすこととなる。また、RWD
の場合、臨床試験データのように検査や診療の頻度・内容がコントロールされているわけではな
いため、解析対象としたいデータ項目が期待どおりのタイミングで測定されていないという事象
の発生は避けられない。必要なデータ項目においては欠損の割合やその経時的な推移等を把握の
うえ、それが結果にもたらす影響を評価し、対処可能であるかをあらかじめ検討しておくことも
重要であると考ええる。

(3) 適時性

適時性とは、データが発生してからデータベースに反映されるまでの期間の妥当性を示す。こ
れは、利用者が要求している時点の現実をそのデータベースがどのくらい表しているのかの程度
とも言える³⁾。データベースは個々にデータの更新頻度が異なり、年に1度更新されるものもあ
れば、毎日アップデートされるものもある。例えば、抗 COVID-19 治療薬のような緊急性を要す
る治療開発における承認申請等の利用において、年次更新のデータベースでは適時性が低いと言
えるだろう。

適時性には、データが発生してからそのデータが記録されるまでの期間を示す場合もあり、こ
の文脈での適時性はデータベースの品質の要素に分類される²⁾。

(4) 比較可能性（特に比較対照として用いる場合）

比較可能性（内的妥当性ともいわれる）が高いデータベースとは、研究対象である治療群の間
で効果に影響を及ぼす背景因子のバランスが取れている、または背景因子の調整によりバイアス
なく効果を比較できるデータベースである。特に、無作為化を行わずデータベース内で群間比較
する場合や、データベースを外部対照群として利用する際に重要な要素となる。

過去に RWE が比較対照として不十分であるとの指摘により FDA に受け入れられなかった事例
では、選択基準等の違いにより介入群として用いた臨床試験データと対照群として用いた RWD

とで患者背景に相違があり、比較可能性が十分に担保されなかったことがその判断理由の 1 つであった⁴⁾。このような事例からも、試験デザインの段階において比較可能性を熟慮しておくことは、結果の成否に関わる重要な要素であると言える。

2.2 【要件 2】 データベースの品質

本報告書では、品質の高いデータベースを「薬事上の意思決定を行うための質問に対して、正確に、確実に、再現よく回答できるデータベース」と定義する⁵⁾。

データベースの品質を構成する主な要素は、(1) 正確性 (Accuracy)、(2) 完全性 (Completeness)、および (3) 透明性 (Transparency) であると考え⁶⁾、以下に 3 つの要素の詳細を述べる。それ以外にも、臨床試験におけるデータの信頼性確保のために、原資料に求める基本要素として挙げられている ALCOA [Attributable (帰属性)、Legible (判読性)、Contemporaneous (同時性)、Original (原本性)、Accurate (正確性)] および ALCOA-CCEA [Complete (完全性)、Consistent (一貫性)、Enduring (耐久性、普遍性)、Available when needed (要時利用可能)] はデータベースの品質を考えるうえでも参考となる。ALCOA や ALCOA-CCEA については原文^{5),6)}を参照されたい。

(1) 正確性

正確性が高いデータベースとは、データ項目の妥当性、信頼性、頑健性が保たれているデータベースである。正確性の確認方法としては、データ変換時のアルゴリズムの確認（例えば、データ変換により期待どおりの結果になっていることの確認）、データの論理的妥当性の確認（例えば、検査結果が想定範囲内にあることの確認）、各患者データの関連するデータ項目間の整合性の確認（例えば、男性で妊娠歴があるというような不整合の確認）および時間経過に伴う整合性の確認（例えば、死亡日以降に検査日があるというような不整合の確認）などがある⁷⁾。医療機関などのシステムからデータベース保有者が構築するデータベースへの変換、さらに、そのデータベースから二次利用者が保有するシステムへの変換における相互運用性 (Interoperability) も正確性に大きく関わる⁷⁾。

(2) 完全性

完全性の高いデータベースとは、データベース内に実際に存在するデータの割合が目的に対して十分であるデータベースである⁸⁾。完全性は、一般的な臨床試験では、すべての患者に関する完全な情報が記載され、欠損データが最小限になるようにコントロールされているが、RWD においてはデータが記録されている程度を示す尺度でしかない。

電子カルテなど日常診療で生成されるデータについて何を欠損とするかは、それを評価する立場によって大きく異なるが、ここでは承認申請等に利用する二次利用者の立場で考える。欠損の理由は、データが測定されたが利用できない（例えば、患者は臨床検査を受けたが、その結果は

利用可能な形でデータベースに存在しない)、患者都合等により通常治療の特定のタイミングでデータが収集されなかった、二次利用者が必要とするタイミングでは診療の必要はなかった、などがある。欠損の理由とその範囲は、欠損データによってもたらされる潜在的なバイアスを理解し、補正方法を決定するために重要である。RWD に限ったことではないが、FDA では欠損データの頻度と割合の要約を提出することを推奨している⁸⁾。

(3) 透明性

透明性の高いデータベースとは、収集されたデータをデータベースに移行する際に、データに対して行われた変換が明示的に説明できるように文書化されたデータベースである。複数箇所に存在するデータの場合、どのレコードかだけでなく、レコード内のどこからデータ抽出がされたかを特定することも含まれる場合がある⁹⁾。例えば、一意になるはずの患者管理番号で複数の管理番号を持っていた場合などが該当する⁹⁾。

2.3 データベースの種類ごとの主な留意点

これまで述べてきたデータベースの適合性や品質は、利用するデータベースの種類によって留意点異なる場合があるため、データベースの種類ごとに、特に留意すべき点を表2に整理した。

表2 データベースの種類別：データベースの要件における主な留意点

	データベースの適合性	データベースの品質
レセプト	[一般化可能性・代表性] - 由來する保険組合の種類や規模によって母集団が異なるため、一般化可能性・代表性が懸念されることがある [充足性] - 本来の病名でなく保険請求上必要とされる病名（保険病名）の取り扱いに注意が必要となる - 検査結果等、転帰に該当するデータは保有していないため、アウトカムを評価する場合には診療内容と治療内容等を組み合わせて導き出す必要があり、そのアルゴリズムの妥当性評価のためには、一般的にアウトカムバリデーションを必要とする - 保険組合の変更があった場合、同一被保険者を追跡する	[正確性] - 標準化された仕組みで管理されているため、正確性は比較的高く、コードも標準化されているが(ICD等)、コーディング（請求方法）は請求者によって異なる可能性がある [完全性] - 医療制度やそれに基づく診療報酬算定制度により、入力ルールが変更されることで影響を受ける可能性がある

	データベースの適合性	データベースの品質
	ことはできない [適時性] 最新のデータが利用可能になるまでに時間を要することが多く、適時性を強く必要とする分析は困難である可能性がある	
電子カルテ	[一般化可能性・代表性] - 登録施設が少数である場合、患者属性・採用薬剤等に偏りがある可能性がある（選択バイアス） - 施設数が多くある場合も、特定の管理主体の病院（例えば、中小規模の市民病院、大学病院）に偏っていたり、特定の地域に集中していることがある [充足性] - データベース保有者ごとに利用できるデータ項目が異なる - 自由記載の非構造化データ部分では、必要なアウトカムデータをすべて構造化された形式で取得できるとは限らない。非構造化データの利用には何らかの処理を要する - 同一患者が複数の医療機関を受診している場合、他院のデータと連結利用することができない場合が多い（次世代医療基盤法下の認定事業者においては連結可能）	[正確性/透明性] - 非構造化データからの抽出や自然言語処理等を介した場合には分類バイアスが懸念されるため、その妥当性の評価と文書化が重要となる [完全性] - 多くの場合、受診した病院の情報のみである。例えば、死亡情報は病院内での死亡または当該病院の追跡により知り得た死亡のみが含まれており、正確な死亡情報を得るためには他のデータソースとの連結が必要になる（次世代医療基盤法下の認定事業者においては連結可能） - 欠損データがあることを考慮のうえ、結果に与える影響をあらかじめ推定しておく必要がある [透明性] - 電子カルテのデータに対して、どのような変換を誰が、いつ、どのように行ったかについての透明性が特に重要視される
疾患レジストリ	[一般化可能性・代表性] - 登録基準によっては患者属性に偏りが生じる可能性がある（選択バイアス） - 参加に同意した、ある程度協力的な患者の集団である（選択バイアス） [比較可能性] - 何らかの臨床試験と同時期にレジストリのデータが収集されている場合、臨床試験への参加が困難であった患者の割合が高くなる可能性がある（選択バイアス）	[正確性] データ入力手順はレジストリごとに異なり、正確性は手順とその順守状況に依存する

2.4 【要件 3】エビデンスの信頼性

上述した適合性および品質を担保したデータベースが利用可能であったとしても、そのデータからエビデンスを構築するための試験デザインおよび分析手法が適切ではない場合や、データの特徴および分析手法のリミテーション¹⁰⁾を踏まえたエビデンスの解釈が行われない場合、エビデンスに基づく意思決定は誤ったものになり得る¹¹⁾。そこで、本報告書では、信頼性のあるエビデンスを、「正しい意思決定に資すると判断できるエビデンス」と定義し、エビデンスの信頼性に寄与する要素を大きく、(1) 適切な薬剤疫学的手法および統計学的手法の利用と (2) 研究の透明性、と考えた。以下に 2 つの要素の詳細を述べる。なお、承認申請等での RWD の利用においては、目的に応じた信頼性の考え方も重要であり、提案の 1 つとして 4 章で述べている。

(1) 適切な薬剤疫学的手法および統計学的手法の利用

RWD を利用する場合には、様々なバイアスが生じる可能性があり、正しい意思決定を行うためには、最大限バイアスを排除することが求められる。選択バイアス、情報バイアス、交絡などは疫学関連のテキストなどでも紹介されている代表的なバイアスである。¹¹⁾RWD を外部対照群として承認申請等に利用した際に、これらのバイアスに対する懸念によりエビデンスの信頼性が不十分であると FDA により判断された事例^{4),12)}があることから、バイアスを最小化するために、試験デザインおよび解析段階で薬剤疫学的手法を利用することは、エビデンスの信頼性に寄与する重要な要素の 1 つと言える。

また、交絡の影響を取り除くために傾向スコア法を利用したものの、重要な交絡因子が欠損していることなどを理由に、エビデンスの信頼性が十分ではないと判断された FDA の審査事例も存在した^{4),12)}。未測定 of 交絡因子が存在しないという仮定は、傾向スコア法によりバイアスのない結果が得られるための重要な条件の 1 つである¹³⁾。また、近年では、未測定の交絡因子の代替となるデータ項目 (proxy measure) をデータベースから同定し、残差交絡を最小化することを目的とした高次元傾向スコア法も注目されていることがうかがえる¹⁴⁾。これらのことから、新たな統計手法にもアンテナを張りながら、統計学的手法の特徴を正しく理解し、利用することもエビデンスの信頼性に欠かせない要素の 1 つと考えられる。

さらに、適切に試験をデザインし、データを分析したとしてもバイアスを完全に排除することは難しいが、生じ得るバイアスを検討し、感度解析などを行うことでバイアスが結果に与える影響を評価しておくことは、得られたエビデンスに基づいて正しい意思決定を行ううえで重要であろう^{15),16)}。例えば、未測定の交絡因子が結果に与える影響を評価したり、複数のデータベースを利用した解析を行い、結果の頑健性を評価するアプローチが選択肢の 1 つとして提案されている¹⁵⁾。

(2) 研究の透明性

すべての研究に言えることだが、特に RWD を用いた研究では、研究が高い透明性をもって実施されることは、その研究から得られたエビデンスの信頼性を規制当局が評価し、薬事的な意思決定を行ううえでも重要である^{15),17)}。

RWD を二次利用する場合、手元にあるデータの分析結果を見ながら都合の良いように、試験計画や解析計画を立てることができてしまうこともある。そのため、これら計画の事前規定や試験の登録が特に重要となる¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

研究の透明性を担保するために報告すべき情報について、規制当局から発出された明確な基準は今のところなく¹⁰⁾、観察研究の報告ガイドラインである STROBE 声明²¹⁾、STROBE 声明を二次利用データを用いた観察研究に拡張した RECORD 声明²²⁾、さらに薬剤疫学研究に拡張した RECORD-PE 声明²³⁾などが参考になる。これらの声明では、研究報告の透明性および質を向上するためのチェックリストを提示している。ソースデータから解析結果が得られるまでの過程（ソースデータ⇒データベース⇒解析データセット⇒解析結果）を第三者が正確に辿ることが重要で²⁴⁾、そのための情報が文書（試験計画書、データマネジメント計画書、統計解析計画書、試験報告書等）から把握できるべきである。

参考文献

1. Daniel G, Silcox C, Bryan J, McClellan M, Romine M, Frank K. CHARACTERIZING RWD QUALITY AND RELEVANCY FOR REGULATORY PURPOSES. 2018-10-01 [https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Characterizing%20RWD%20for%20Regulatory%20Use.pdf?_sm_au_=iVVr1F7nJ00vq8qH3Jq4jK328J0HC] (accessed March 2021)
2. EMA. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes methodological and operational considerations, 5 November 2018 [https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx] (accessed March 2021)
3. DAMA UK Working Group. THE SIX PRIMARY DIMENSIONS FOR DATA QUALITY ASSESSMENT Defining Data Quality Dimensions. October 2013
4. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019 年度タスクフォース 2.リアルワールドデータを承認申請へ～活用促進のための提言～. 2019. [http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/bd_rwd_sg2.pdf] (accessed March 2021)
5. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations, U.S. Food and Drug Administration. May 2007 [https://www.fda.gov/media/70970/download] (accessed March 2021)
6. EMA. Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials, 9 June 2010 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-expectations-electronic-source-data-data-transcribed-electronic-data-collection_en.pdf] (accessed March 2021)
7. U.S. Food and Drug Administration. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations Guidance for Industry. July 2018 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry] (accessed March 2021)
8. U.S. Food and Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comp

- rehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders, June 2020
[<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>] (accessed March 2021)
9. Deborah Borfitz. Making the (Regulatory) Grade With Real-World Data. March 12, 2020
[[https://www.clinicalresearchnews.com/news/2020/03/12/making-the-\(regulatory\)-grade-with-real-world-data](https://www.clinicalresearchnews.com/news/2020/03/12/making-the-(regulatory)-grade-with-real-world-data)] (accessed March 2021)
 10. Beaulieu - Jones, B.K., Finlayson, S.G., Yuan, W., Altman, R.B., Kohane, I.S., Prasad, V. and Yu, K. - H. (2020). Examining the Use of Real - World Evidence in the Regulatory Process. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 107: 843-852.
 11. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Third Edition.
 12. 石井ら. リアルワールドデータの承認申請利用における日米の関連規制と利用事例. *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 2021. 11(1). 27-41.
 13. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424.
 14. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology
[http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/documents/GuideMethodRev8.pdf] (Accessed March 2021)
 15. Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Apr;105(4):867-877.
 16. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2016 年度タスクフォース 2. 観察研究における感度分析の勧め 入門編. 2016.
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/sensitivity_analysis.pdf] (accessed March 2021)
 17. 厚生労働省. 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.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000239817.pdf>] (accessed March 2021)
 18. FDA. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices.
[<https://www.fda.gov/files/medical%20devices/published/Use-of-Real-World-Evidence-to-Support-Regulatory-Decision-Making-for-Medical-Devices---Guidance-for-Industry-and-Food-and-Drug-Administration-Staff.pdf>] (Accessed March 2021)
 19. FDA. Use of Real-World Data and Real World Evidence to Support Effectiveness of New Animal Drugs
[<https://www.fda.gov/media/139953/download>] (accessed March 2021)
 20. Government of Canada. Elements of Real World Data/Evidence Quality throughout the Prescription Drug Product Life Cycle
[<https://www.canada.ca/en/services/health/publications/drugs-health-products/real-world-data-evidence-drug-lifecycle-report.html>] (accessed March 2021)
 21. Erik von Elm, Douglas G Altman, Matthias Egger, Stuart J Pocock, Peter C Gøtzsche, Jan P Vandenbroucke, The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies, *The Lancet*, Volume 370, Issue 9596, 2007, Pages 1453-1457.
 22. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001885.
 23. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ.* 2018;363:k3532.
 24. Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, et al. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0 [published correction appears in *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Dec;26(12):1570]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1018-1032.

3 各ステークホルダーの視点

承認申請等への RWD の活用においては、製薬企業だけでなく関連する多くのステークホルダーが存在する。申請者となる製薬企業は各ステークホルダーの立場や考え方を十分理解し、製薬企業の利害に偏ることのない対応をする必要がある。そこで、3 章では、RWD/RWE を承認申請等へ用いることについて、関連があると思われるトピックを公開情報をもとに調査し、代表的なステークホルダーである患者、規制当局、医療機関・アカデミアそれぞれの視点から考察した。

3.1 患者視点

日本に居住する患者を対象に、米国研究製薬工業協会が 2019 年に実施した新薬に関する意識調査¹⁾によると、6 割の患者が「新薬やワクチンの研究開発の促進」を製薬企業に期待していると回答していた。その他、「コンプライアンスの遵守」をはじめ、「医療用医薬品の安定供給」、「医療用医薬品に関する情報提供」、「病気に関する情報提供」を期待する患者は 5 割以上であり、薬剤関連情報の提供に関する期待は大きい。さらに、調査に参加した患者のうち患者団体の活動に積極的な患者の約 6 割が、「たとえ価格が高額になったとしても、1 日も早く必要な患者に新薬を使用できるようにすべき」と回答しており、新薬に対する期待が大きいことが伺える。

一方、国民・患者を対象に、日本医師会 治験促進センターが 2019 年に実施したアンケート調査²⁾によると、8 割以上の国民・患者が RWD という言葉を聞いたことが無く、約 2 割の国民・患者が診療・健康診断などのデータが病気や薬の研究に利用されることに抵抗があると回答している。

以上のように、患者は新しい治療を希望しており、患者にとって価値のある情報提供に対する期待は大きい一方で、RWD に該当する診療情報が新薬開発に利用されることに抵抗を感じる人もいることがわかる。

3.2 医療機関・アカデミア視点

日本医師会 治験促進センターが 2019 年に、医療関係者を対象に実施したアンケート調査²⁾によると、約 4 割の医療関係者が RWD という言葉を聞いたことが無く、RWD の二次利用について患者/患者家族に説明できないと回答しており、一般的には RWD についての理解は浸透していないと考えられる。

また、国土班のレポート³⁾によると、患者レジストリの多くは「生体試料の収集と解析」および「臨床情報の収集と解析」を目的としており、承認申請等にデータが活用されることを想定していない（図 3）。そのため、レジストリデータを承認申請等に活用する場合はデータの二次利用という形態をとることになる。

患者レジストリの目的

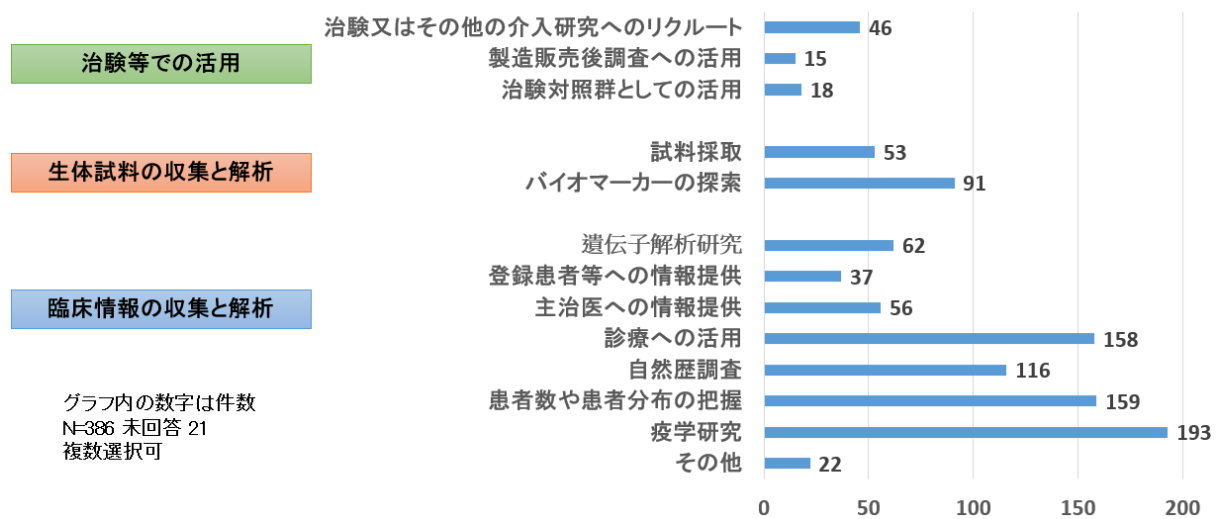


図3 患者レジストリの目的（引用先³⁾のデータから作図）

また、臨床評価部会からの報告書「外部対照群を用いた承認申請への第一歩－疾患レジストリからの Tips と課題－（2020 年 4 月）」⁴⁾では、データ入力やデータに求められる品質を担保するためには、従前は参加医師のモチベーションに頼る部分が大きかったが、今後は相応のインセンティブが必要となってくると考察した。実際の事例として、参加医師への研究費提供や検索ポータルサイトへアクセスし、他施設の患者の治療経過や予後などの医療情報を入手できるといったインセンティブを紹介した。

以上のように、実診療が主業務である医療関係者にとって、2 次利用を想定したデータ入力やデータの品質担保のような作業には負担が多いため、本来の目的ではない薬事利用のための信頼性確保に労力を要する状況が加われば、適合性や品質の高い RWD の安定運用が益々難しくなるといった問題が想定される。

3.3 規制当局視点

1 章でも述べたように、日・米・欧の各規制当局において、RWD を活用できる環境が整えられつつある⁵⁾。

Framework for FDA's Real-World Evidence Program⁶⁾では、RWE を薬事利用するうえでの視点として、(1) 規制当局が判断する材料として、RWD の使用が適しているか、(2) RWE 構築のために行う臨床研究から、規制上の疑問に答え得る十分な科学的根拠が得られるか、(3) RWE 構築のために行う臨床研究が、FDA の規制要件に適合しているか（試験のモニタリング方法やデータ収集方法等）の 3 つが挙げられている。そして、承認申請等での RWD 活用に向けて、いくつかのガイ

ダンスの発出が計画されている。

また、EMA のメンバーが著者となっている論文⁷⁾では、規制当局が正しい意思決定をするために、RWD から得られるエビデンスの強度を定量化する必要性を示したうえで、その理解を深めるために実施されている代表的な研究が紹介されている。しかしながら方法論の確立は容易ではなく、今後もさらなる研究の追加と検証が必要であると述べられている。

本邦では、承認申請等に RWD を活用するうえでの基本的考え方や信頼性担保のための留意点を示した通知が厚生労働省から発出されるとともに、信頼性担保の方法や RWD の活用方法に関する新たな相談枠が設置された⁸⁾⁻¹⁶⁾。そこでは、2 章で述べた 3 要件の考え方を提供したうえで、個々の品目の活用目的に即した RWD 使用の妥当性や信頼性についての判断は、個別に協議が必要であることが強調されている。

以上のように、日・米・欧の各規制当局では、共通して、適合性および品質が適切なレベルで担保されたデータベースを土台に構築された、信頼性のあるエビデンスをもとに薬事的な意思決定ができるよう、施策が講じられている。しかし、適合性・品質・信頼性に関する具体的な基準が確立されている状況には至っていない。今後、承認申請等に RWD が活用される事例が蓄積されるとともに、RWD 活用に向けた研究が進むことで、より具体的で明確な考え方が示されるものと期待する。

参考文献

1. 2019 年 10 月 3 日 米国研究製薬工業協会～新薬に関する意識調査～
[http://www.phrma-jp.org/wordpress/wp-content/uploads/2019/10/pressrelease_20191003.pdf]
(accessed March 2021)
2. 医療のリアルワールドデータの認知について日本医師会 治験促進センターが実施したアンケート調査の結果報告 2019
[http://www.jmacct.med.or.jp/about/2019/files/20200314_7.pdf] (accessed March 2021)
3. 第 2 部 AMED 支援 CIN 関連課題の概要紹介 2-5 「CIN 構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」平成 30 年 7 月 12 日 (木) AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク 推進支援事業公開シンポジウム 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国土典宏
[<https://www.amed.go.jp/content/000037339.pdf>] (accessed March 2021)
4. 日本製薬工業協会医薬品評価委員会の「外部対照群を用いた承認申請への第一歩 ―疾患レジストリからの Tips と課題― (2020 年 4 月)」
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/bd_rwd_sg1.pdf] (accessed March 2021)
5. 日本製薬工業協会医薬品評価委員会の「リアルワールドデータを承認申請へ ―活用促進のための提言― (2020 年 4 月)」
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/bd_rwd_sg2.pdf] (accessed March 2021)
6. U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real World Evidence Program. 2018.
[<https://www.fda.gov/media/120060/download>] (accessed March 2021)
7. Jim Slattery “Assessing strength of evidence for regulatory decision making in licensing: What proof do we need for observational studies of effectiveness?”
[<https://doi.org/10.1002/pds.5005>] (accessed March 2021)

8. 西岡 絹恵, 小室 美子, 牧村 知美, 安部 隆佑, 石井 健介 PMDA におけるリアルワールドデータの活用にかかわる取り組み-新規相談枠の紹介- レギュラトリーサイエンス学会誌 2019; 9 巻 3 号 (197-204)
9. 医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
[<https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>] (accessed March 2021)
10. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html>] (accessed March 2021)
11. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品/再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0102.html>] (accessed March 2021)
12. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品レジストリ使用計画相談
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0007.html>] (accessed March 2021)
13. 厚生労働省. 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.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000239817.pdf>] (accessed March 2021)
14. 厚生労働省. 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.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000240142.pdf>] (accessed March 2021)
15. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品データベース活用相談
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0110.html>] (accessed March 2021)
16. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品データベース信頼性調査相談
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0113.html>](accessed March 2021)

4 提案

2章ではRWDおよびRWEの要件を整理したが、これらを実際の承認申請等で参照しようとする場合には直面する課題も多く存在する。また、3章で推察したステークホルダーの観点からも、RWDを利用した承認申請等の実現においては、ステークホルダー目線でもいくつかの考慮事項が存在することも分かった。これらの現状や関係性を踏まえ、課題を乗り越え望ましい状態に近づくために各ステークホルダーがとるべきアクションについて、RWDを利用する製薬企業の立場から提案する。提案の全体像を把握しやすいように、内容を整理した図を以下に示したのであわせて参照頂きたい（図4）。

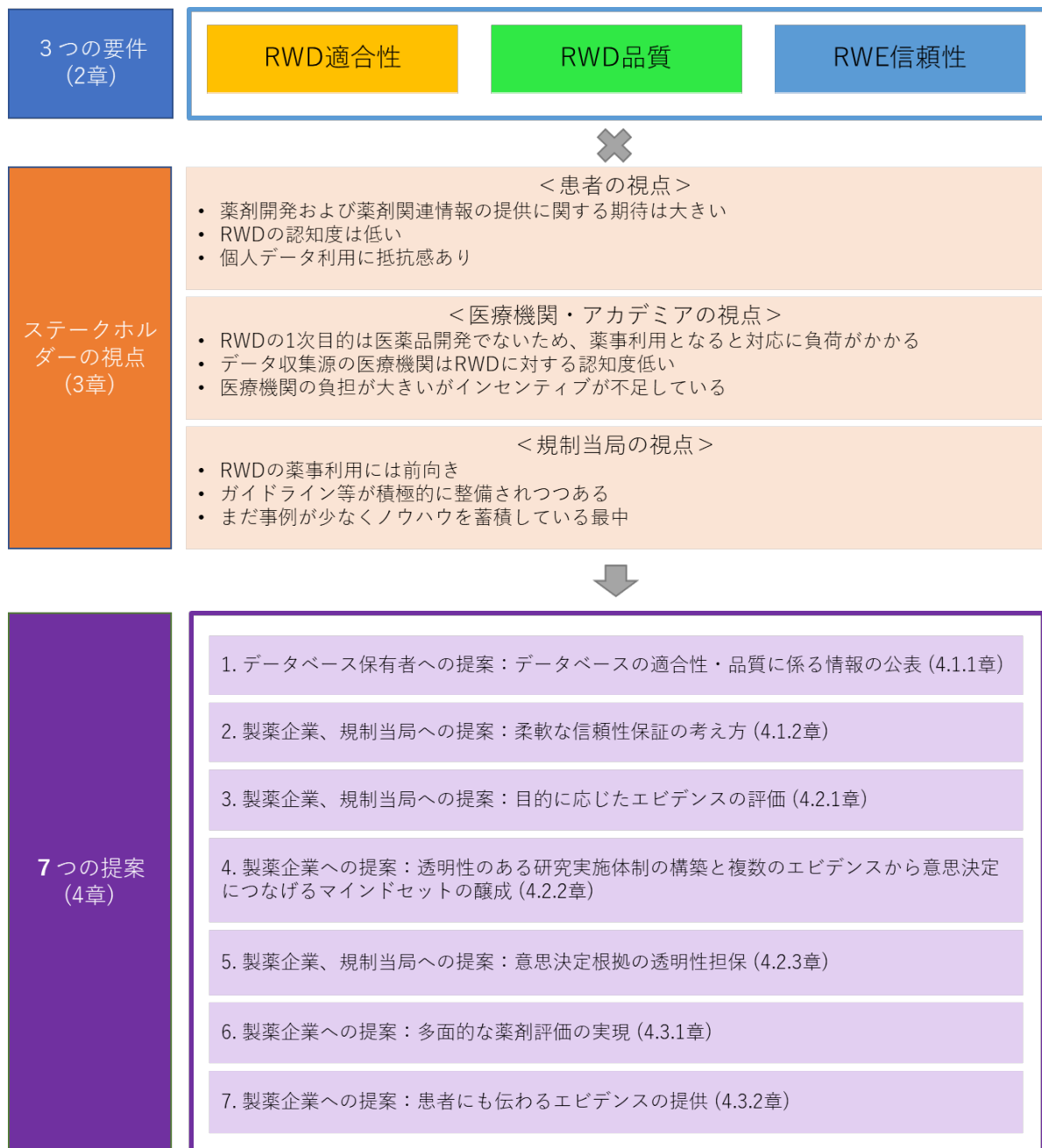


図4 RWD を承認申請等に利用する場合の要件、ステークホルダー視点および提案内容のまとめ

4.1 データベースの適合性および品質に関連する提案

4.1.1 【提案 1】データベース保有者への提案：データベースの適合性・品質に係る情報の公表

信頼性のある RWE を構築することは製薬企業として当然のことであり、データベースの適合性および品質を評価するための情報が得られることを製薬企業は重要視している¹⁾。そして、それらの情報がデータ利用契約に関連する費用発生前に入手可能であることが望ましい。しかし RWD の活用が進むほど、データベース保有者への問い合わせなどが増え、負担を強いることになってしまう²⁾。

そこで、データベースの適合性および品質を第三者がある程度判断できる情報をデータベース保有者が論文や Web サイトを通して公表してはどうだろうか。ただし、製薬企業によって RWE の利用目的や必要なデータは異なり、規制当局の視点から必要となる情報もあることを踏まえると、すべてのニーズを網羅する情報の公表を求めることは、情報量が膨大になりすぎて効率的ではない。また、商用のデータベースの場合、蓄積してきたノウハウがすべて公表されることは、データベース保有者にとって障壁となるかもしれない。そのため、2.1 章および 2.2 章で述べた、データベースの適合性と品質を把握するのに必要な情報をステークホルダー間ですり合わせたうえで、推奨される情報（例えば、含まれるデータ項目と欠損割合）を各データベース保有者が公表していくのである。そうすることで、複数のデータベースを横断的に評価でき、データベースの選択に役立つと思われる。また、規制当局においても、試験結果の審査過程での照会事項発出を減らすことができるという利点もあるだろう。さらに、データベース保有者がデータベース活用相談やレジストリ活用相談を実施した場合、可能な範囲で助言に基づいた対応内容等が公表されることも有益であろう。

4.1.2 【提案 2】製薬企業、規制当局への提案：柔軟な信頼性保証の考え方

RWD は本来医薬品開発のために構築されたものではなく³⁾、GCP レベルの信頼性保証にも耐えうるようあらかじめ計画された強固な品質保証システムを持っているものはごく少数に限られている。医薬品開発への二次利用を考慮していない RWD を承認申請等で利用する際に、二次利用者が担保すべき信頼性の程度および担保の方法論は規制当局も業界も現時点では明確な答えを持っていない。これらの RWD に GCP レベルの信頼性保証を求めた場合、データベースシステムのアップグレード、標準業務手順書、品質管理および品質保証システムの構築など多くのリソースとコストが必要となる可能性が高く、データベース保有者の負担が必要となり、結果として二次利用が進まないことが懸念される。

承認申請等に利用する RWD が前向きに収集される場合は、収集する責任者が製薬企業の場合とそれ以外（アカデミアなどデータベース保有者）の 2 つのケースがあり得る。後者の

場合でもデータが前向きに収集される場合は、我々が通常の臨床試験で行っている信頼性保証活動に近い手法を採用することが可能であるが、活動の実行者がデータベース保有者であることに留意が必要である。二次利用者である製薬企業はリスクベースドアプローチの考え方を応用し、創出しようとするエビデンスの信頼性に重大な影響をもたらすデータと手順をあらかじめ特定したうえでその重要性に対して釣り合いの取れたリスクマネジメント計画を立て、データベース保有者に必要以上の要求をしない配慮が必要と考える。

また、後ろ向きにデータを利用する場合は、収集からすでに長時間経過している場合があり、収集時の同意の内容などから上述の前向きに収集されたデータを利用する場合と比較すると保証活動可能な範囲に制限がある。二次利用者はこの制限のある状況下においても RWD を利用する妥当性を説明できるように「何ができて何ができないのか」をまず整理しておく必要があり、そのうえで特に承認申請等の意思決定に誤りをもたらすような信頼性の欠如がないことを担保する活動に最も注力したリスクマネジメント計画を立案すべきである。その具体的な方法としては、例えば、異なるデータベースを用いて結果の再現性を評価するという手法が挙げられる⁴⁾。結果に違いがあればその要因を評価したうえで信頼性を高めるための更なる調査の必要性を明らかにすることができる。また、二次利用者がデータを入手後に自身で RWD の品質を評価し、その頑健性を高めるために公表論文における自然歴の情報や他のエビデンスも組み合わせた複数の根拠から当該 RWD の信頼性を担保するといった方策も考えられる。非常に重要なエンドポイントの信頼性に懸念がある場合には、アウトカムのバリデーション試験を実施することも一案である。ただし、バリデーション試験の実施が RWD を前向きに収集する労力と同等かそれを上回るならば現実的な解決策ではない。なお、現時点において本邦のみならず諸外国においても明確な解決方法がないため、後ろ向きに RWD を利用する場合の信頼性保証方法については PMDA も早い段階からの協議と合意を推奨している⁵⁾。協議の際にはできないことを前面に並べるのではなく、これまで慣習的に行ってきた品質管理手法のみにとらわれない解決策を取り入れる姿勢が必要であり、その積み重ねが今後の RWD 利活用の推進力となるだろう。

4.2 エビデンスの信頼性に関連する提案

4.2.1 【提案 3】製薬企業、規制当局への提案：目的に応じたエビデンスの評価

承認申請等における RWE の活用場面は様々で、例えば、(1) 新規物質の有効性や安全性を評価する単群臨床試験結果の解釈を助ける目的で RWE を用いたり、(2) 臨床試験データがない状況で、適応拡大を目的に RWE を用いることが考えられる。この 2 つの場面において、承認申請資料に占める RWE の相対的な重要性は異なり、臨床試験からのエビデンスを主軸としている (1) の場合と比べて、RWE が唯一の根拠資料である (2) の場合には、そのエビデンス

スに基づいて主張および意思決定がなされるため、求められるエビデンスの信頼性基準は高くなることが想定される。一方、同じ適応拡大を目的とする場合であっても、製薬企業主導の試験から得られた RWE だけでなく、根拠資料として他にも臨床試験データや同じような結果を示す複数の RWE が医師主導の研究から得られている場合には、信頼性基準は高くなくても受け入れられるかもしれない。ちなみに、RWE の活用目的に応じて信頼性基準が異なり得ることは新しい発想ではなく、医療機器分野での RWE の活用に対する FDA からのガイダンスにおいても述べられている⁶⁾。また、エビデンスを評価するうえで絶対的な基準は存在せず、RWD の利用目的などを考慮して評価すべきであるという主張もある^{7),8)}。

上述の考え方にに基づき、製薬企業と規制当局が RWE の信頼性について画一的に捉えず議論することで、承認申請等を目的に収集されてはいない RWD に基づいた RWE も活用できる機会が増えていくと考える。

4.2.2 【提案 4】製薬企業への提案：透明性のある研究実施体制の構築と複数のエビデンスから意思決定につなげるマインドセットの醸成

二次利用データを用いた研究を行う場合、研究の透明性が特に論点となる。FDA では、研究の透明性を高めるために、研究計画書と解析計画書を研究開始前に提出することを求めているが、これら計画書が事前に提出されなかったことを指摘された事例も存在する^{9),10)}。極端に言えば、研究計画を作成する前にデータは手元に存在し得るため、新たにデータを収集する研究と異なり、研究計画がデータ解析前に定義されていることを証明することは難しいかもしれない。データを見ながら、望ましい結果が得られるように作為的に研究計画を作るとは、製薬業界全体の信頼を失うことになるためあってはならないが、データの予備解析を行い、研究の実施可能性やデザインの選択を行うことはあり得る¹¹⁾。そのため、研究計画書作成前の予備解析、研究計画書に従った解析、研究計画書にはなかった事後解析を明確に区別し、データをもとに判断した過程を辿れるように記録に残すことで、透明性を担保することが重要である¹²⁾。この過程を図でまとめた文献があるので参照されたい¹³⁾。

一方、2018 年に臨床評価部会の加盟会社を対象に行ったアンケート調査では、RWD の活用に向けた社内体制整備は多くの製薬企業において中途にあると推察されている¹⁾。製薬企業は、適切な手順を踏んで研究が実施される組織体制、業務手順を構築し、適切に運用されるように従業員への教育訓練を継続していくべきだろう。企業内における RWD の効率的な利活用フローについては、臨床評価部会 2019 年度 TF2 の成果物が参考になる²⁾。

組織体制の構築とともに、複数のエビデンスから意思決定につなげるマインドセットを組織に醸成することにも製薬企業のリーダーは取り組むべきと考える。これまでの承認申請等を振り返ると、内因性・外因性の民族的要因を踏まえながら全体集団の結果を日本人集団に

外挿できるか評価する国際共同試験、安全性情報のソースとなる非臨床試験、評価尺度の信頼性・妥当性を評価するバリデーション研究、試験結果の頑健性を評価する感度解析など、1つのデータから得られる複数のエビデンスだけでなく、複数のデータから得られる複数のエビデンスをうまくパズルのようにつなぎ合わせることで、意思決定の根拠としてきた。

このように、様々なエビデンスを総合的に判断し意思決定につなげることは、RWD を承認申請等に活用する際にもあてはまるはずであり、適切な意思決定をより確かなものにするためのエビデンス構築を目指すべきである。適合性・品質ともに完璧な RWD を求めることは現実的ではない。一方、1つの RWD からのエビデンスだけでは RWD のリミテーションによる意思決定の不確かさに対する懸念がぬぐえないこともあるだろう。その場合、ある RWD のリミテーションを補うために別の RWD やその他のデータも用いることで、より信頼性の高いエビデンスを構築でき、意思決定につなげていくことも可能かもしれない。

4.2.3 【提案 5】製薬企業、規制当局への提案：意思決定根拠の透明性担保

2章で述べたように、二次利用データを用いた観察研究には様々な留意点があるが、想定されるバイアスの定性的な評価だけでなく、定量的な評価も行うことを通して、試験結果の頑健性に関する論点を明確にでき、製薬企業と規制当局間の議論が促進されると思われる。そして、このような議論を踏まえた規制当局における意思決定の根拠が審査報告書に記述され、薬事的判断の透明性が担保されることが重要であると考えられる。そうすることで、RWE を用いて承認申請等を行おうとする製薬企業は、エビデンスの信頼性に対する規制当局の視点を理解でき、規制当局の視点も踏まえた研究のデザインと解析手法を検討することが可能となり、信頼性のあるエビデンスを構築する一助になると思われる。また、意思決定根拠が審査報告書に記載されることで、当該エビデンスが臨床現場に広く受け入れられるというメリットもあるだろう。製薬企業は、添付文書およびそれを補完する資料などを通して、科学的根拠に基づく医薬品情報の提供に努めているが¹⁴⁾、審査報告書はエビデンスの信頼性評価における正確性、公平性および客観性という点で医薬品情報提供資材のソースとしても用いやすく、臨床現場にも説明しやすい。

一方、RWE が承認申請資料として受け入れられないと判断された事例が公開されることは少ない。しかし、そのような事例についても可能な範囲で公表することに対して製薬企業と規制当局が積極的な姿勢を示して、産官学で課題を整理し、解決方法を探っていくべきだろう。患者、医療機関・アカデミアなどの協力を得て、製薬企業内のリソースも費やし構築したエビデンスが、研究デザインや解析手法の問題により信頼性のあるエビデンスとして認められないことは大きな社会資源の損失でもあるため避けたい。たとえ失敗に終わったとしても、その経験を次に活かす仕組みが大切となるだろう。RWD を用いた試験に限らず臨床試験でも

同様のことが議論になっている¹⁵⁾。

4.3 RWE がもたらす価値に関連する提案

4.3.1 【提案 6】製薬企業への提案：多面的な薬剤評価の実現

臨床的なエビデンスには「作る」、「伝える」、「使う」の3つの局面があるとされている¹⁶⁾。このうち、RWD は「作る」の場面において、これまでの臨床試験では得られなかった RWD ならではの実臨床を反映した情報の取得が可能であり、臨床現場や患者が求めているクリニカルクエスションに対して直接的な答え（エビデンス）を提供できる可能性がある。我々は RWD の利活用において、これまでの臨床試験デザインそのものを再現しようとする傾向にあると思われるが、RWD の特徴や RWD からしか得られない価値を良く理解し、これまで臨床試験で取得してきた評価指標（例えば、生存期間）だけにとらわれず、臨床現場や患者にとって本当に意味のある評価項目（例えば、社会復帰までの期間）を加えた多面的な薬剤評価の実現に取り組むべきであろう。このような活動が「薬剤価値の最大化」や「患者思考の薬剤開発」といった多くの製薬企業が掲げる目標の達成に貢献できるものとする。

この多角的な視点を獲得するための具体策として、昨今、多くの企業がその重要性を認識し、取り組みの事例報告が増えつつある「患者・市民の意見を研究計画に反映しともに研究をデザインしていく手法：PPI（Patient and Public Involvement）」¹⁷⁾が有効であるとする。この活動は、研究開発を進めるうえでの新たな視点と価値を発見し、患者にとって真の価値とは何かを見極めることに活用できる。また、2018 年臨床評価部会 TF3 の成果¹⁸⁾にまとめられた欧米を含む PPI 活動の具体事例も参考になる。例えば、身近な RWD であるソーシャルメディアを通じて発信される情報を利用した Social Listening といった手法も、間接的に顧客の声を収集し、それを分析することで医薬品開発戦略へ新たな視点をもたらす一助となり得るだろう。

4.3.2 【提案 7】製薬企業への提案：患者にも伝わるエビデンスの提供

「作る」から得られた良質なエビデンスはそれ単体だけで問題解決ができるわけではなく、「伝える」、「使う」場面において医療者の経験（clinical experience）、そして患者の価値観（patient values）を統合して初めてより良い患者ケアを提供することができる¹⁹⁾。この観点では、エビデンスの使用者として患者の存在も重要であることがわかる。3 章の患者視点では、医薬品開発のための個人情報利用には抵抗感があることが挙げられていたが、この背景には患者（国民）が医療データ利活用によるメリットを十分に享受できていない、もしくは実感できていないという感覚があるのではないだろうか。患者（国民）が自身のデータ利用に前向きな姿勢を持つためには、データ利活用によって得られた価値を患者（国民）にわかりやすい形で「伝え」、「使う」ことによるメリットを実感してもらうことが重要である。それによって、患者

(国民) にポジティブな姿勢で、協力頂くことがデータの充実やデータの品質向上にも良い影響をもたらすと考える。これを実現するためには、我々が RWD から創出するエビデンスにおいても、薬事的な意思決定への情報提供に加え、患者の身近な疑問に対して答えを届け、患者自身の意思決定の拠り所となるような情報提供を目指す必要があると考える。

また、エビデンスを「伝える」方法にも工夫が必要である。「伝える」ためのツールのひとつである診療ガイドラインにおいては、(財) 日本医療機能評価機構 Minds が非医療者向けにもわかりやすい解説を加えて各診療ガイドラインや関連情報を無料公開している²⁰⁾。このような取り組みを参考に、我々が臨床研究で得たエビデンス (情報) の公開においても、非専門家でも理解できるレイサマリー (研究内容を一般用語でまとめたもの。Plain Language Summary と呼ばれる) を活用し、わかりやすい形で価値還元していくのはどうか。レイサマリー上でどのように情報提供すべきかのガイダンスを業界団体で作成すれば、この活動の普及を加速させることができるかもしれない。

参考文献

1. 前田ら. 本邦の医薬品開発におけるビッグデータ・リアルワールドデータの利活用に関する実態調査—日本製薬工業協会加盟各社に対するアンケート調査—. 臨床薬理 2019; 50(4):167-175.
2. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019 年度 TF2. 製薬企業における RWD の活用促進に向けて - 現状、課題、論点整理、将来展望 -
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/bd_rwd_sg3.pdf] (accessed March 2021)
3. AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業公開シンポジウム 2-5 「CIN 構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」(平成 30 年 7 月 12 日)
[<https://www.amed.go.jp/content/000037339.pdf>] (accessed March 2021)
4. Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, et al. Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment for Healthcare Database Studies V1.0 [published correction appears in Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017 Dec;26(12):1570]. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(9):1018-1032.
5. 厚生労働省. 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.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000240142.pdf>] (accessed March 2021)
6. FDA. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. 2017.
[<https://www.fda.gov/media/99447/download>] (accessed March 2021).
7. CJ Girman et al. Considerations in characterizing real - world data relevance and quality for regulatory purposes: A commentary. 2019. Volume28. 439-442
8. Daniel G, Silcox C, Bryan J, McClellan M, Romine M, Frank K. CHARACTERIZING RWD QUALITY AND RELEVANCY FOR REGULATORY PURPOSES. 2018-10-01
[https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-08/Characterizing%20RWD%20for%20Regulatory%20Use.pdf?_sm_au_=iVVr1F7nJ00vq8qH3Jq4jK328J0HC] (accessed March 2021)
9. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019 年度 TF2. リアルワールドデータを承認申請へ - 活用促進のための提言 -
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/bd_rwd_sg2.pdf] (accessed March 2021)

- h 2021)
10. FDA. “MULTI-DISCIPLINE REVIEW (XPOVIO®)”. 2019-07-02.
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212306Orig1s000MultidisciplineR.pdf]. (Accessed March 2021).
 11. ISPE. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016. 25(1):2-10.
 12. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン. 平成 26 年.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>] (Accessed March 2021)
 13. Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. Clin Pharmacol Ther. 2019 Apr;105(4):867-877.
 14. 日本製薬工業協会 医療用医薬品製品情報概要審査会. 医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領（略称：作成要領）. 2019.
[http://www.jpma.or.jp/about/basis/drug_info/] (Accessed March 2021)
 15. Hudson KL, Collins FS. Sharing and reporting the results of clinical trials. JAMA. 2015 Jan 27;313(4):355-6.
 16. 中山建夫. 第 28 回日本臨床薬理学会年会 臨床研究の方法：根拠の作成と活用に向けて. 臨床薬理 2008; 39(2)
 17. AMED 研究への患者・市民参画（PPI）
[<https://www.amed.go.jp/ppi/>] (Accessed March 2021)
 18. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2018 年度 TF3. 患者の声を活かした医薬品開発 -製薬企業による Patient Centricity-
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/patient_centricity.html] (Accessed March 2021)
 19. 中山建夫. 健康情報学 - 情報学広場
[https://ipsj.ixsq.nii.ac.jp/ej/index.php?action=pages_view_main&active_action=repository_action_common_download&item_id=69692&item_no=1&attribute_id=1&file_no=1&page_id=13&block_id=8] (Accessed March 2021)
 20. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業（Minds）
[<https://minds.jcqhc.or.jp/>] (Accessed March 2021)

5 おわりに

承認申請等において、RWD の利活用が本邦でも促進されていくことを目指し、RWD を利用する企業の立場からの意見・提案を示した。製薬企業の使命は、患者が求めている薬剤をいち早く届けることであり、本 TF の取り組みにより、特に従来の無作為化比較試験の枠組みでの開発が困難、あるいは可能であっても長期間要するような希少疾病などの分野において、RWD を利用した医薬品開発が進むことを期待する。

今後、法整備やガイダンスの発出により益々活発な議論が進むと考えられるが、ガイダンスを発出するだけでなく、その後、様々な声を聞きながらそれらが改訂されていくことで、これまで難しかった領域での薬剤開発への兆しがより一層見えてくるであろう。技術の進歩に対して既存のルールが古くなることもあり得る。しかし、先を予測して完璧なルールを作ることは不可能であり、積み重ねていく経験から学び、柔軟にそして適切にルールを更新していくアジャイルなアプローチが必要になってくるだろう。このためには、適切な RWD の活用ができる仕組み作りを産官学で連携して進めていく必要があると考える。

また、承認申請以外の目的でも RWE が創出され、論文や学会で公表されているが、RWE は患者や医療従事者の意思決定に影響を及ぼし得ることを踏まえると、今回検討した事項の多くは、承認申請等の目的に限らず、RWD を活用する場合に広く当てはまる内容であると考ええる。今後、信頼性の高い RWE が臨床現場でこれまで以上に活用されていくことも期待したい。

臨床評価部会 2020 年度 タスクフォース 1

資料作成者

田辺三菱製薬株式会社	石井 学	(リーダー)
エーザイ株式会社	大道寺 香澄	(サブリーダー)
○ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	阪本 亘	(サブリーダー)
小野薬品工業株式会社	原田 友宏	(サブリーダー)
あすか製薬株式会社	鈴木 桂	(~2021 年 1 月)
アッヴィ合同会社	浅部 伸一	
杏林製薬株式会社	菊池 智	
○ 株式会社三和化学研究所	中澤 徹	
○ 大鵬薬品工業株式会社	中村 真二	
第一三共株式会社	桑原 佑典	
中外製薬株式会社	川畑 宣勲	
トーアエイヨー株式会社	松本 啓志	
○ 日本イーライリリー株式会社	波多 昌子	
ノバルティス ファーマ株式会社	藤田 泰三	
○ 富士フイルム富山化学株式会社	大枝 由加子	
Meiji Seika ファルマ株式会社	岩間 康弘	

○ : 本報告書の作成メンバー

監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
担当		
副部会長	田畑 智之	E A ファーマ株式会社
推進委員	東郷 香苗	ファイザー株式会社
推進委員	田之頭 淳一	武田薬品工業株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会佐野副委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。