

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

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

目次

1	はじめに	1
2	リアルワールドデータを承認申請へ	2
2.1	規制と基盤整備プロジェクト（調査結果詳細は調査結果1を参照）	2
2.2	承認申請に活用した事例（調査結果詳細は調査結果2を参照）	5
2.3	予防医療への取り組み（調査結果詳細は調査結果3を参照）	7
2.4	活用促進のための提言	8
2.4.1	規制当局への提言：様々なソースのリアルワールドデータを活用するための枠組みを作る	8
2.4.2	製薬企業への提言：リアルワールドデータを活用した予防医療の医薬品開発を促進する	8
2.4.3	製薬企業への提言：社会の理解促進のため、リアルワールドデータ活用の価値について情報発信する	9
3	おわりに	9
	付録：調査結果	12
1	リアルワールドデータを活用した承認申請に関する規制と基盤整備プロジェクト	12
1.1	米国の規制と基盤整備プロジェクト	12
1.1.1	21 st Century Cures Act	12
1.1.2	Framework for FDA's Real-World Evidence Program	12
1.1.3	Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations	14
1.1.4	Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (draft)	14
1.1.5	Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data	15
1.1.6	Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data	16
1.1.7	HARMONY-OUTCOMES Ancillary Study	16
1.1.8	Information Exchange and Data Transformation (INFORMED)	17
1.1.9	FDA-Catalyst Program	17
1.1.10	Common Data Model Harmonization Project	18
1.1.11	RCT DUPLICATE (Effectiveness research with Real World Data to support FDA's regulatory decision making: A Real World Evidence demonstration project)	18
1.2	欧州の規制と基盤整備プロジェクト	19
1.2.1	GetReal	19
1.2.2	Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purpose – methodological and operational considerations	20
1.2.3	HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Summary report	21
1.2.4	EMA Regulatory Science to 2025	21
1.3	国内の規制と基盤整備プロジェクト	22
1.3.1	改正 GPSP 省令	22
1.3.2	医薬品の条件付き早期承認制度	22
1.3.3	医薬品／再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談	23
1.3.4	医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談	23
1.3.5	医薬品レジストリ使用計画相談	23
1.3.6	クリニカル・イノベーション・ネットワーク	23
1.3.7	医薬品等規制調和・評価研究事業	24
2	リアルワールドデータを活用した承認申請に関する事例	27
2.1	欧米における承認申請の事例	27
2.1.1	外部対照	27
2.1.2	Pragmatic Clinical Trial	31
2.1.3	観察研究	32
2.2	国内における承認申請の事例	34
2.2.1	外部対照	34
2.2.2	公知申請	36

3	リアルワールドデータを活用した予防医療への取り組み	39
3.1	欧米の予防医療へのリアルワールドデータ活用の取り組み	39
3.1.1	PREVENT CLOT Study	39
3.1.2	Diabetes Prevention With Lifestyle Intervention and Metformin Escalation (LIME)	39
3.1.3	RELIANCE Study	39
3.2	国内の予防医療へのリアルワールドデータ活用の取り組み	39
3.2.1	データヘルス改革	39
3.2.2	東北メディカル・メガバンク	40
4	リアルワールドデータを活用した承認申請の事例一覧表	41

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）
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
BLA	Biologics License Application	生物学的製剤承認申請
CIN	Clinical Innovation Network	クリニカル・イノベーション・ネットワーク
DB	Database	データベース
EDC	Electronic Data Capture	—
EHR	Electronic Health Record	電子健康記録
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FHAD	Flatiron Health Analytic Database	—
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
HHS	Health and Human Services	米国保健福祉省
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
HMA	Heads of Medicines Agencies	欧州医薬品規制首脳会議
HTA	Health Technology Assessment	医療技術評価
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
IND	Investigational New Drug	新薬臨床試験開始届
MID-NET	Medical Information Database Network	—
NDA	New Drug Application	新医薬品承認申請
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
ONC	The office of the National Coordinator for Health Information Technology	国家医療IT調整官室
PRIME	Priority Medicines	—
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化比較試験
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
UCSF	University of California, San Francisco	カルフォルニア大学サンフランシスコ校

1 はじめに

リアルワールドデータ（以下、RWD）を医薬品の承認申請や市販後のエビデンスづくりに活用する機運は、ICH-GCP 改訂に向けた動きからもわかるように世界的に高まっている。また、米国では米国食品医薬品局（以下、FDA）から Framework for FDA's Real-World Evidence Program¹⁾、欧州では欧州医薬品庁（以下、EMA）から Use of patient disease registries for regulatory purpose - methodological and operational considerations²⁾が発出されるなど、RWD を活用できる環境が整えられつつある。国内においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談などの新設や、「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令（以下、GPSP）」の改正など、医薬品の製造販売承認申請および再審査・再評価申請に RWD を活用できるように種々の政策が実行に移されている。

しかし、電子健康記録（以下、EHR）データ、レセプトデータおよびレジストリデータなどの医療情報データベース（以下、DB）の構築ならびに利活用は欧米が先行しており、日本製薬工業協会は医療情報 DB 整備に関する製薬業界内の意見統一と提言等を行うための活動を進めている³⁾。本年度の医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース 2（以下、本タスクフォース）では、RWD の承認申請への活用促進を目的に、RWD に関する規制と基盤整備プロジェクトおよび RWD 活用事例について公開情報に基づいて調査し、代表的な海外規制当局である FDA および EMA と国内規制当局における規制や事例を検討し、課題を抽出した（2.1 章および 2.2 章）。さらに、近年注目を集める予防医療への RWD 活用に関する調査を実施し（2.3 章）、これらの課題や調査結果に対する提言をまとめた（2.4 章）。今回の調査では、Web 検索や、文献検索に加え、本タスクフォースメンバーが参加した学会やセミナーで得た情報、所属各社の公開情報を用いたが、活用促進のための課題抽出と提言をまとめることを目的としたため、調査の網羅性は担保していない。

本報告書における RWD およびリアルワールドエビデンス（以下、RWE）の定義は FDA から発出された Framework for FDA's Real-World Evidence Program¹⁾での定義と同じである。すなわち、RWD とはさまざまなソースから日常的に収集される、患者の健康状態および医療の提供に関連するデータであり、EHR データ、レセプトデータ、レジストリデータ、患者報告データ、モバイルデバイスのような健康状態を知らせることができるその他のソースから収集されたデータを指し、RWE とは RWD を分析して得られたエビデンスを意味する。

本報告書付録の調査結果の一覧を表 1-1 に示した。調査結果 1～3 には、2 章を検討するために調査した内容の詳細をそれぞれ纏めてあるので、詳細を理解する際の参考情報として活用されたい。また、調査結果 4 には、今回の調査で確認できた RWD を活用した承認申請の事例一覧表を纏めたので、事例を調べる際の参考になれば幸いである。

表 1-1 調査結果一覧

調査結果	項目名
1	リアルワールドデータを活用した承認申請に関する規制と基盤整備プロジェクト
1.1	米国の規制と基盤整備プロジェクト
1.2	欧州の規制と基盤整備プロジェクト
1.3	国内の規制と基盤整備プロジェクト
2	リアルワールドデータを活用した承認申請に関する事例
2.1	欧米における承認申請の事例
2.2	国内における承認申請の事例
3	リアルワールドデータを活用した予防医療への取り組み
3.1	欧米の予防医療へのリアルワールドデータ活用の取り組み
3.2	国内の予防医療へのリアルワールドデータ活用の取り組み
4	リアルワールドデータを活用した承認申請の事例一覧表

2 リアルワールドデータを承認申請へ

2.1 規制と基盤整備プロジェクト（調査結果詳細は[調査結果 1](#)を参照）

日米欧における RWD を活用した承認申請に関する規制と基盤整備プロジェクトの年表を図 2-1 に示した。FDA は従来から、医薬品開発で RWD/RWE を活用することについて積極的な姿勢を示してきた。2009 年の Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act の下で、他施設との共有など EHR データを有効に活用した場合にインセンティブが支払われたことにより、電子カルテの導入、規格の標準化や活用が進んだこと⁴⁾、および 2016 年の 21st Century Cures Act⁵⁾の成立以降、米国の医薬品審査における RWD/RWE 活用の重要性が高まったことから、RWD/RWE に関わる規制の整備が進んでいる。21st Century Cures Act に基づいて FDA は Framework for FDA’s Real-World Evidence Program ¹⁾の他、RWD/RWE に関するガイダンス発出^{6,7)}および FDA が関与する多数の基盤整備プロジェクトを実施している。医療機器については、医薬品よりも前に RWD を評価資料に用いる場合の留意事項やデータの品質基準等を示したガイダンスを発出している⁸⁾。米国においてガイダンスの対象としている RWD/RWE の活用範囲は新医薬品の承認だけでなく、ラベリングの変更や規制要件である製造販売後の調査も含まれ、幅広い活用が目指されている。RWD のソースは EHR データやレセプトデータだけでなく、レジストリデータや患者報告データも含まれている。FDA は RWE を受け入れるにあたり、RWD の妥当性と信頼性を評価

し、データおよびその解析方法が審査に十分耐えうるエビデンスを構築できるか判断するという考えを示している。さらに、FDA は、データの標準化⁹⁾、EHR から Electronic Data Capture（以下、EDC）システムへのデータの取り込み¹⁰⁾、さまざまなネットワークを共通データモデルで調和させる方法の開発^{11,12)}、RWD 研究による無作為化比較試験（以下、RCT）の再現性^{13,14)} 等の検討を行っている。

欧州連合（以下、EU）では RWE を承認申請に利活用するための明確な規制はないが、RWD/RWE を薬事的な意思決定に用いるための協議は進んでいる。レジストリの利用に向けたディスカッション¹⁾では、選択バイアスを防ぐための患者組入れと情報収集の必要性、重要項目の日付の正確な記録、中核となるデータの統一等が考慮すべき事項として記されている。ビッグデータを利活用するために必要な要件等を検討することを目的として結成された HMA-EMA Joint Big Data Taskforce¹⁵⁾ではデータ標準化、データ品質、データ共有とアクセス等を取り組むべき課題としている。また、EMA Regulatory Science to 2025¹⁶⁾では、意思決定における高品質な RWE の利用促進のために、医薬品安全性監視活動における EHR データを含む RWD のパイロット分析や RWD 活用に関するガイダンス作成が当局側のアクションとして特定されている。

国内において RWD/RWE の利用が規制当局からの文書で想定されている場面は、製造販売後 DB 調査¹⁷⁾と条件付き早期承認制度下での調査¹⁸⁾の 2 つである。RWD の薬事承認での活用を目的とした基盤整備プロジェクトである臨床・イノベーション・ネットワーク（以下、CIN）¹⁹⁾では、患者レジストリ構築により医薬品の効率的な開発支援を目指しており、各研究班において同意と個人情報保護法、費用負担のあり方、外部対照群としての活用方法、統計における注意点、信頼性担保に関する提言、「レジストリ作成と運用の手引き」の作成などが進められている^{20,21,22)}。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMED）の医薬品等規制調和・評価研究事業²³⁾では、レジストリ活用のためのレギュラトリーサイエンス研究などの取り組みが進んでいる。

我が国の検討課題として、承認申請におけるレジストリデータの活用を中心とした議論になっているが、さらに EHR から取得されたデータなどの様々なソースから収集されたデータへの対応方針についても検討していく必要があると考えられる。

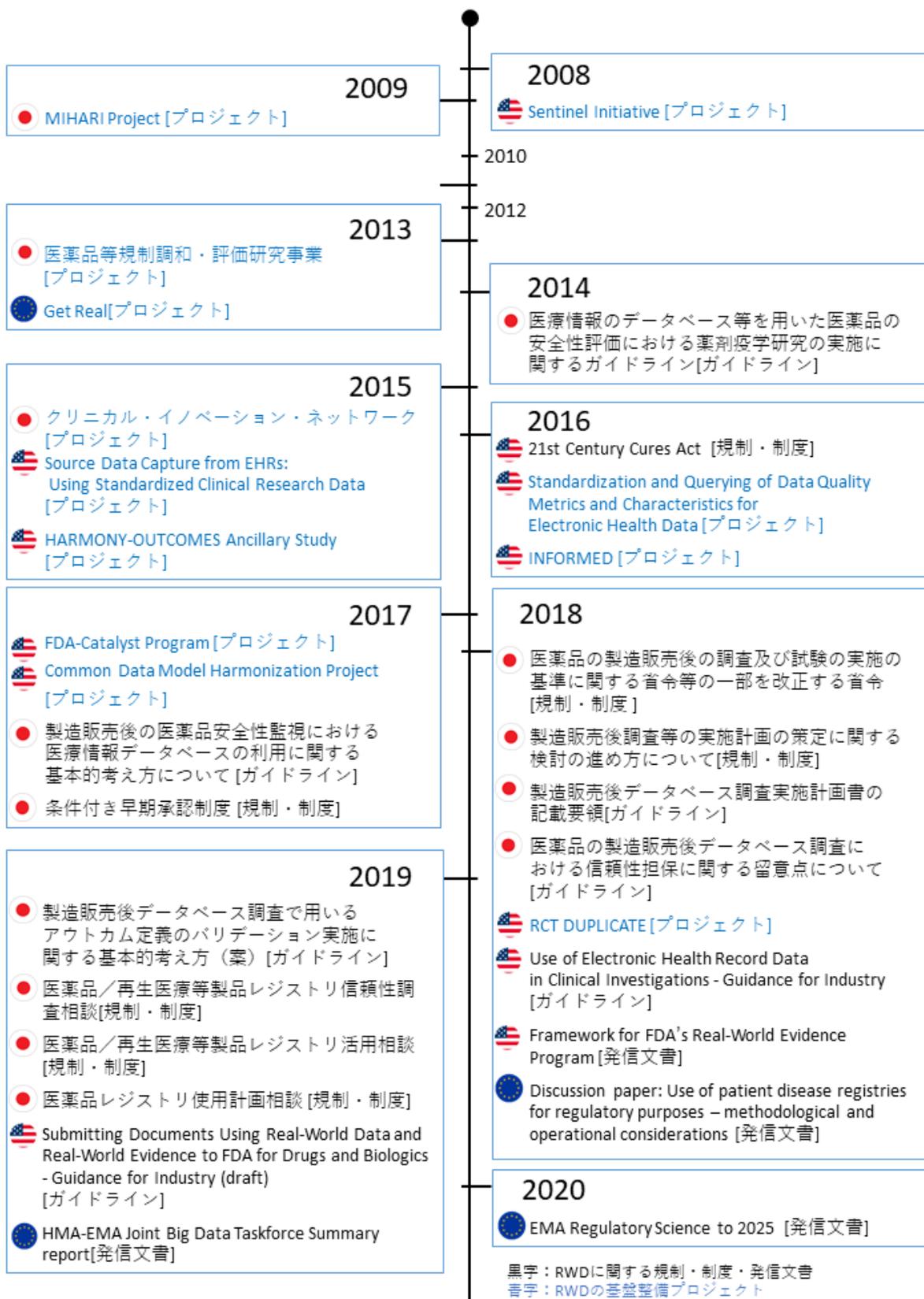


図 2-1 リアルワールドデータを活用した承認申請に関する規制と基盤整備プロジェクトの年表
 データソース：[調査結果 1：リアルワールドデータを活用した承認申請に関する規制と基盤整備プロジェクト](#)

2.2 承認申請に活用した事例（調査結果詳細は[調査結果 2](#)を参照）

欧米における RWD を活用した承認申請の事例を表 2-1 に、国内における RWD を活用した承認申請の事例を表 2-2 に示した。なお、RWD を活用した承認申請とは、新薬の承認申請、適応追加の申請、添付文書改訂、および承認条件としての市販後臨床研究のそれぞれの場面において RWD が活用されたものを意図している。

海外事例については、主に活用方法に着目して 8 事例を選択し、詳細に調査した。IBRANCE[®] は追加の臨床試験を実施せず、3 つの RWE のみで適応追加を取得した最初の事例であった。一方で、XPOVIO[®] および BALVERSA[®] については、RWE を含めて承認申請を行ったが、患者背景が合っていない（データ欠測を含む）、アウトカムの起点の条件が異なる、統一した効果判定基準が用いられていないなど、RWD の様々なリミテーションにより、エビデンスとして不十分と判断されていた。

国内においては 6 つの事例を確認できた。マイオザイム[®]、ノバスタン[®]/スロンノン[®]、ストレンジック[®]については、海外で実施した単群試験と海外の医療記録、EHR またはレジストリから収集したデータを、プログラフ[®]は論文から抽出したデータを比較していた。公知申請の 2 件は、レジストリと使用実態調査結果を活用していた。日本人の EHR を活用した承認事例はなかった。

欧米では、近年、規制当局側での RWE 活用の議論は進んでおり、企業による RWE を承認申請のデータパッケージとして提出するケースが増えている。それらは希少疾患や、他に有効な治療がない場合などに限られてはいるが、EHR やレジストリから得られたデータを外部対照として承認申請に使用している例が近年は多く見受けられる。一方で、国内においては、国内レジストリに基づいた RWE を外部対照として使用した例は現在のところない。公知申請は RWE に基づく承認申請の形態ではあるものの、適応外使用や臨床研究からの蓄積データなどを利用することから、当該医薬品の初回承認から承認申請に至るまでにかかなりの時間を要している。

我が国の取り組むべき課題は、患者さんへ迅速に新薬を届ける、または適応拡大するために、RWD の活用実績を積み重ねることである。現在、CIN により基盤整備が進みつつあり、希少疾病領域におけるレジストリデータの活用事例が増えてくるものと期待されるが、これに加えて EHR データなど他の RWD の利活用促進のための基盤整備も進めていくことが必要と考えられる。

表 2-1 欧米におけるリアルワールドデータを活用した承認申請の事例

製品名（一般名）	適応症	承認年	承認形態	活用方法/ データソース#
MYOZYME® (Alglucosidase alfa)	ポンペ病	2006（米）	新有効成分	外部対照群/ 医療記録
		2006（EU）	新有効成分	外部対照群/ 医療記録
BAVENCIO® (Avelumab)	転移性メルケル細胞 癌	2017（米）	新有効成分	外部対照群/ EHR、文献
		2017（EU）	条件付き承認	外部対照群/ EHR、レジストリ
BRINEURA® (Cerliponase alfa)	神経セロイドリポフ スチン症 2 型	2017（EU）	新有効成分	外部対照群/ レジストリ
		2017（米）	新有効成分	外部対照群/ レジストリ
KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)	再発または難治性 B 細胞性急性リンパ芽 球性白血病	2018（EU）	新有効成分	観察研究/ レジストリ
INVEGA SUSTENNA® (Paliperidone Palmitate)	統合失調症	2018（米）	ラベリングへの 臨床試験成績データ 追加	その他/ Pragmatic clinical trial
IBRANCE® (Palbociclib)	男性のエストロゲン 受容体（ER）陽性、 HER2 陰性の局所進 行または転移性乳癌	2019（米）	適応追加	観察研究/ EHR、クレーム、 安全性自発報告 DB
XPOVIO® (Selinexor)	再発または難治性の 多発性骨髄腫	2019（米）	新有効成分	外部対照群/ EHR
BALVERSA® (Erdafitinib)	局所進行性または転 移性尿路上皮癌	2019（米）	新有効成分	外部対照群/ EHR

データソース： [調査結果 2：リアルワールドデータを活用した承認申請に関する事例](#)

参考文献に明記されていない場合は医療記録と記載している。紙カルテなどに基づいていると想定している

表 2-2 国内におけるリアルワールドデータを活用した承認申請の事例

製品名（一般名）	適応症	承認年	承認形態	活用方法/ データソース#
マイオザイム® （アルグルコシダーゼアル ファ）	糖原病 II 型（ポンペ病）	2007	新有効成分	外部対照群/ 医療記録（海 外）
ノバスタン®/スロンノン® （アルガトロバン水和物）	ヘパリン起因性血小板減少症 （HIT） II 型および HIT2 型におけ る経皮的インターベンション施行 時の血液凝固防止	2011	適応追加	外部対照群/ 医療記録（海 外）
リウマトレックス® （メトトレキサート）	関節リウマチ	2011	新用量	公知申請/ レジストリ
プログラフ® （タクロリムス水和物）	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する 間質性肺炎	2013	適応追加	外部対照群/ 文献（日本 人）
ゾル・メドロール®静注用 （メチルプレドニゾロンコ ハク酸エステルナトリウ ム）	多発性硬化症の急性増悪	2013	適応追加	公知申請/ 使用実態調査 結果
ストレンジック® （アスホターゼアルファ （遺伝子組換え）製剤）	低ホスファターゼ症	2015	新有効成分	外部対照群/ EHR（海外）、 レジストリ （海外）

データソース：[調査結果 2：リアルワールドデータを活用した承認申請に関する事例](#)

参考文献に明記されていない場合は医療記録と記載している。紙カルテなどに基づいていると想定している

2.3 予防医療への取り組み（調査結果詳細は[調査結果 3](#)を参照）

健康寿命を延伸することは、シニア世代が長く現役を続けられるだけでなく、介護の負担軽減にも繋がり、高齢化社会への対応策の一つとして大きなメリットとなりうる。健康寿命の延伸を実現するための方策の一つは、病気の発症や再発を予防することと考える。医薬品が予防の適応を取得するには、一般的に長期間かつ大規模の臨床試験により予防効果を示さなければならず、膨大な開発費に対してリスクが大きいなどの理由で、ワクチンを除いて活発に開発が行われてはいない。現在の RWD に関する多くの取り組みは、病気発症後のデータを活用してエビデンスを見いだすことに注力されているが、Pragmatic Clinical Trial や疫学的なアプローチなどで RWD を有効に活用すれば、病気の発症や再発の前段階における医薬品の予防効果に関する RWE を見いだし、予防医療への取り組みを促進することも可能と考えられる。そこで、日米欧において RWD を活用した予防医療への取り組みについて調査した。今回、公開情報について調査した結果、RWD を活用して予防に関する承認を取得した事例は見つからなかったため、主に予防のエビデンス取得を目的として RWD を活用した試験、および予防のエビデンス取得も考慮している DB 構築を

中心に調査した。

欧米では、主に Pragmatic Clinical Trial を通じて、医薬品による疾患の重篤化リスク低減や予防を評価する取り組みが開始されていた^{24,25,26}。国内においてそのような目的の Pragmatic Clinical Trial は、今回の調査では見つけられなかった。一方で、データヘルス改革²⁷ や東北メディカル・メガバンク²⁸ など、国およびアカデミアを中心に予防にも着目した RWD のプラットフォーム構築の取り組みが行われ始めている。このようなプラットフォームの完成は、国内においても Pragmatic Clinical Trial と同レベルの RWE を創出していく第一歩になると考える。

2.4 活用促進のための提言

上述した調査結果を鑑みて、国内で RWE を承認申請に利用するために克服すべき課題に対する提言を以下に取りまとめた。

2.4.1 規制当局への提言：様々なソースのリアルワールドデータを活用するための枠組みを作る

CIN を中心とした取り組みにおいて、疾患レジストリに関する同意と個人情報保護法、信頼性担保、承認申請への活用方法などの議論が深まっている。一方で、EHR 等の医療情報 DB から取得されたデータについては、まだ十分な議論が行われていない。

そこで、EHR 等の医療情報 DB 活用を進めていくために、CIN におけるレジストリの検討と同様に、承認申請のために他の RWD に関しても個人情報保護法、信頼性担保、解析手法などの検討を行い、これらに関する規制当局の考え方を示すことが必要と考える。欧米の事例をみると、レジストリと並び、特に EHR 等の医療情報 DB は承認申請に多く活用されており、重要な RWD の一つと考えられる。また、患者報告データ、モバイルデバイスから取得されたデータ等についても今後の活用が見込まれるため、併せて検討することが望ましいと考える。FDA では EHR データの活用を推進するための基盤整備プロジェクトも行われていた。規制当局が中心となって、ステークホルダーであるアカデミア、製薬企業、電子カルテメーカーやデバイスメーカーをも巻き込んだ議論を通して様々な RWD を有効活用できる枠組みが作られることを期待したい。

2.4.2 製薬企業への提言：リアルワールドデータを活用した予防医療の医薬品開発を促進する

高齢化社会において、健康寿命の延伸に繋がる予防医療は、今後、重要な位置づけになると考えられる。そこで、RWD を活用した予防医療の医薬品開発促進を提言する。2.3 章に述べたように、国内では RWD を活用し疾病予防を評価する事例は見られなかったものの、予防にも着目した RWD プラットフォーム構築が進んでいることから、製薬企業は疾病の治療薬だけでなく、疾病の予防薬の開発にも挑戦することで健康寿命の延伸に貢献する必要があると考える。予防医療

の開発計画や承認申請に関する規制当局との議論を通じて、10年先、20年先を見据えた予防医療の有用性や医薬品の価値について、産官学ステークホルダー間の議論が発展することを期待したい。

2.4.3 製薬企業への提言：社会の理解促進のため、リアルワールドデータ活用の価値について情報発信する

RWDを承認申請に活用するにあたっては、患者やその家族をはじめ国民全体よりRWD活用の有用性について理解を得ることも重要である。希少疾患などのRCTの実施が困難な領域において、RWDの活用によって国内新薬開発が促進されることは、患者にとって大きなメリットにつながる。一方で、RWDに対する知識が正確でなければ、RCTによる比較・検証なしに薬剤が承認されることは、有効性および安全性に疑念を抱かせる一因となり得る。また多くのRWDは患者の情報の二次利用であり、患者もしくは国民の賛同なしに利用することは、法に抵触しない利用方法であったとしても望むべき姿ではない。RWDの利用方法、データの信頼性、国民に与えるメリットや潜在的なリスクへの対策など、RWDおよび利活用に対するリテラシー向上に対して、規制当局やアカデミアとも協力し、長期的に取り組むことが必要である。

3 おわりに

多様なRWDからRWEを創出する環境が整い、RWEを効果的に活用することで、安全で有効な医薬品の迅速な開発・承認へとつながることが期待される。さらに、予防医療という、これまで限定的に着手されていた領域においてもRWEが活用されていくことで、健康長寿社会の実現に繋がることを期待したい。

一方で、RWDの信頼性担保や効率的なRWDの取得も忘れてはならない。RWDの信頼性を評価するうえでデータの生成過程を正しく理解しておくことは重要であろう。例えば、病院で傷病名が選択される過程を理解することは、RWDの信頼性を評価し、適切なRWD活用へとつながると考える。加えて、適切な信頼性のあるデータが得られるような仕組みづくりを産官学で検討していくことも必要と思われる。使い古された感があるが「Garbage In, Garbage Out^a」という格言を今一度胸に刻むべきと思われる。また、生み出される膨大な量のRWDが、データの再入力をすることなく、データ分析に使えるような形へと効率よくデータベース化され、関係者の負担軽減も考慮された仕組みが構築されなければRWDの活用は促進されないと考える。

RWDの活用で一步先を行く海外事例から学ぶことも重要であるが、海外を目標に国内の戦略を決めていてはVUCA（Volatility、Uncertainty、Complexity、Ambiguity）時代といわれる現代において日本は取り残されるであろう。英国国立医療技術評価機構（NICE）が時代に合わせて医

^a 質の低いデータを分析して得られた結果は使い物にならないという意味

療技術評価（以下、HTA）の見直しを検討している²⁹⁾ように、国内の医薬品業界・医療のあるべき姿を設定し、そこに向かって産官学で時代の変化に対応しながら柔軟に取り組んでいく必要があると考える。

参考文献

- 1) U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real World Evidence Program. 2018. [<https://www.fda.gov/media/120060/download>] (accessed February 2020)
- 2) European Medicines Agency. Use of patient disease registries for regulatory purpose - methodological and operational considerations. 2018-11-05. [https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx] (accessed February 2020)
- 3) 日本製薬工業協会. 製薬協産業ビジョン 2025. 2016. [http://www.jpma.or.jp/about/jpma_info/pdf/industry_vision2025.pdf] (accessed February 2020)
- 4) Burde H. THE HITECH ACT: An Overview. Virtual Mentor. 2011;13(3):172-175. [<https://journalofethics.ama-assn.org/sites/journalofethics.ama-assn.org/files/2018-06/hlaw1-1103.pdf>] (accessed February 2020)
- 5) Michael Gabay. 21st Century Cures Act. Hosp Pharm. 2017; 52(4): 264-65.
- 6) U.S. Food & Drug Administration. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations. 2018. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry>] (accessed February 2020)
- 7) U.S. Food & Drug Administration. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (draft). 2019. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drugs-and-biologics-guidance>] (accessed February 2020)
- 8) U.S. Food & Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. 2017. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>] (accessed February 2020)
- 9) Sentinel Coordinating Center. Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data. 2018-09-14. [<https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/methods/standardization-and-querying-data-quality-metrics-and-characteristics-electronic>] (accessed February 2020)
- 10) U.S. Food & Drug Administration. Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data. [<https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/source-data-capture-electronic-health-records-ehrs-using-standardized-clinical-research-data>] (accessed February 2020)
- 11) U.S. Food & Drug Administration. Real World Data and the PCORTF Common Data Model Harmonization Project. [https://www.ohdsi.org/wp-content/uploads/2015/04/Overview_RWD-and-PCORTF-projectMay232017.pdf] (accessed February 2020)
- 12) U.S. Food & Drug Administration. CDER Data Standards Program 2017 Annual Assessment. 2018-04-09. [<https://www.fda.gov/media/112631/download>] (accessed February 2020)
- 13) RCT DUPLICATE. Effectiveness research with Real World Data to support FDA's regulatory decision making: A Real World Evidence demonstration project. [<https://www.rctduplicate.org/projects.html>] (accessed February 2020)
- 14) AETION. Methods, approaches, and predictions: Dr. Jessica Franklin discusses RCT DUPLICATE. 2019-05-10. [<https://www.aetion.com/post/methods-approaches-and-predictions-dr-jessica-franklin-discusses-rct-duplicate>] (accessed February 2020)
- 15) European Medical Agency. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Summary report. EMA/105321/2019. 2019-02-13. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf] (accessed February 2020)
- 16) European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflection. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf] (accessed April 2020)

-
- 17) 厚生労働省. 医薬品 GPSP 省令. 2004-12-20 (2017-10-26 一部改正) .
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/reexam-reeval/0004.html>] (accessed February 2020)
 - 18) 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. 2017-10-20.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>] (accessed February 2020)
 - 19) 厚生労働省. 臨床開発環境整備推進会議. [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei_291058.html] (accessed February 2020)
 - 20) 医政局研究開発振興課. 第 5 回 臨床開発環境整備推進会議 資料 1-1. 2019-3-13.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487600.pdf>] (accessed February 2020)
 - 21) 医政局研究開発振興課. 第 5 回 臨床開発環境整備推進会議 資料 1-2. 2019-3-13.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487601.pdf>] (accessed February 2020)
 - 22) 医政局研究開発振興課. 第 5 回 臨床開発環境整備推進会議 資料 1-3. 2019-3-13.
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487602.pdf>] (accessed February 2020)
 - 23) 医薬品等規制調和・評価研究事業. [<https://www.amed.go.jp/program/list/06/02/001.html>]
(accessed February 2020)
 - 24) PREVENTion of Clot in Orthopaedic Trauma (PREVENT CLOT).
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02984384>] (accessed February 2020)
 - 25) Diabetes Prevention With Lifestyle Intervention and Metformin Escalation (LIME).
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258723>] (accessed February 2020)
 - 26) RELIANCE. [<https://www.reliance-study.org/>] (accessed February 2020)
 - 27) データヘルス改革推進本部. [<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000148743.html>]
(accessed February 2020)
 - 28) 東北メディカル・メガバンク. [<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>] (accessed February 2020)
 - 29) ミクス Online. 英 NICE HTA の評価見直しへ AI や再生医療の進展に対応. 2019-08-01.
[<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=67906>] (accessed February 2020)

付録：調査結果

1 リアルワールドデータを活用した承認申請に関する規制と基盤整備プロジェクト

1.1 米国の規制と基盤整備プロジェクト

1.1.1 21st Century Cures Act[2016年、規制]⁵⁾

21st Century Cures Act は、FDA による医薬品または医療機器の承認プロセスの迅速化、および連邦政府からの研究資金の増額による新医療の導入スピードを向上させることを目的とした法律である。この中の具体的な施策の一つとして医薬品または医療機器の承認プロセスに RWD/RWE を活用することが挙げられており、これを実現するための活動の枠組み作成が FDA に義務付けられている。

1.1.2 Framework for FDA's Real-World Evidence Program[2018年12月、発信文書]¹⁾

FDA's Real-World Evidence Program（以下、RWE Program）は、医薬品の薬事審査における有効性評価に RWE が活用可能であるかを FDA が主体となって評価し、実装を目指す取り組みである。Framework for FDA's Real-World Evidence Program は、FDA が RWE program を実行するための枠組みをまとめたものであり、FDA が医薬品の有効性評価に RWE を利用するうえで検討すべき懸念事項や、今後 FDA が取り組む活動の概略が述べられている。

RWE program では、有効性に基づいて医薬品の添付文書情報の変更を評価する場合の資料として RWE を活用する場面を対象としている。ここで言う添付文書情報の変更には、適応追加または変更、用量・用法・投与経路の変更、使用対象者の追加、他剤と比較した有効性および安全性情報の追加等が挙げられる。

FDA は製薬企業等から実際に提出された一部変更承認申請の資料等について RWE program をより一般的に導入していくため、以下の3つの視点を挙げている。

- 1) RWE が規制判断への使用に適しているか。
- 2) RWE 構築のために行う臨床試験や臨床研究から、規制上の疑問に答え得る十分な科学的根拠を得られるか。
- 3) RWE 構築のために行う臨床試験や臨床研究が、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）。

また、RWE Program では検証プロジェクトの設立やステークホルダーとの協力、FDA の内部プロセスの活用、申請者を支援するためのガイダンスの作成を行っており、より具体的な活動の取り組みとして、以下の4つを挙げている。

- 1) 規制上の意思決定に使用する RWD の適合性への取り組み
 - ・医薬品の有効性に関する RWE 構築のために使用される医療保険情報および EHR データの信頼性と関連性を評価する方法に関するガイダンスを、薬剤疫学ガイダンスに基づいて作成する。
 - ・レジストリデータと国外の電子医療データの信頼性を評価する方法を検討する。
 - ・RWD のデータソースに記録される情報の種類や、アクセス可能なデータ要素の違い、データソースの相互運用の限界といったデータソース間のギャップについて、関連するガイダンスを確認したうえで必要に応じて公開し、ギャップの解消に取り組む。

- 2) RWD を用いた試験デザインに関する取り組み
 - ・Pragmatic^bデザインの要素を含み、規制上の意思決定のための有効性エビデンスの構築のために行う臨床試験デザインに関するガイダンスを発行する。
 - ・臨床試験の各ステージにおける pragmatic アプローチ（被験者募集および登録、治療介入を促進するための戦略、試験結果を評価するアプローチ等）を探索する。
 - ・外部対照群を構築するための RWD の使用に関するガイダンスを発行する。
 - ・RWD を使用した観察研究デザインに関するガイダンスを、薬剤疫学ガイダンスに基づいて作成する。ガイダンスには、どのような試験で得られた RWE であれば規制審査の有効性評価に活用可能かを記載する。また、このような研究の報告要件についても検討する。

- 3) RWD を用いた試験デザインに関する規制上の懸念事項に関する取り組み
 - ・医療情報を含む電子データを利用する際に既存のガイドラインが、RWE を構築する研究デザインで発生しうる個人情報保護やモニタリングの要件といった規制上の懸念事項に対処できるか評価し、追加のガイダンスを発行する必要があるか検討する。
 - ・現在ドラフトガイダンスが発行されている「Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR part 11」の Q&A を最終化し、さまざまな試験デザインに適用可能か検討する。
 - ・RWD を使用するさまざまな試験デザインから提起された規制上の懸念事項について、必要に応じて追加のガイダンスを発行する。

- 4) データ統合および FDA への提出のためのデータ標準に関する取り組み
 - ・FDA に提出される RWD/RWE に適応されるデータ標準と実装にあたっての懸念事項を特定する。
 - ・RWD/RWE を主体とした既存の作業を FDA 内外から評価し、対処が必要なギャップを特

^b 2.1.2 Pragmatic Clinical Trial を参照

定する。

- ・ FDA 内外のステークホルダーで協力し合い、FDA が RWD/RWE を用いて規制上の課題を解決する基準の適用または開発、並びに戦略の実装を行う。
- ・ RWD/RWE を主体とした問題解決手法を既存の FDA システムに統合する。

1.1.3 Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations[2018年7月、ガイダンス]⁶⁾

Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations は、FDA の規制に基づいて行われる臨床研究で EHR データを利用する際に考慮すべき事項や、規制要件等をまとめたガイダンスである。本ガイダンスは日常診療下での臨床研究も含めた、医薬品、生物製剤、医療機器、コンビネーション製品の前向き臨床研究を対象としている。また、米国の新薬臨床試験開始届（以下、IND）や医療機器臨床試験開始届を提出していない米国外の臨床試験であっても、試験データを医薬品または医療機器の承認申請資料に用いる場合は本ガイダンスの対象となる。一方、EHR データを用いた市販後観察研究と試験計画・被験者登録の実施可能性評価、レジストリや疾患の自然歴を評価する研究は対象外である。

具体的には EHR システムと EDC システムの相互運用と統合を促進するため、データの規格、構造化データの変換と非構造化データの抽出、バリデーション、複数の EHR システムからのデータについて留意点が示されている。試験委託者はデータマネジメントプランの中に EHR システムのリスクを含める必要があり、システムの製造業者、モデル番号、バージョン番号および The Office of the National Coordinator for Health Information Technology（以下、ONC）の認証取得状況を記載しなければならない。外国施設での EHR システムを含め ONC の認証を得ていない EHR システムでは、データの機密性、完全性、セキュリティが保証されていることを示すデータを提供しなければならない。

1.1.4 Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (draft)[2019年5月、ガイダンス]⁷⁾

Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics (draft) は、RWD で構築した RWE を医薬品や生物学的製剤の申請に用いる場合の留意事項や、提出様式を示したドラフトガイダンスである。IND 申請や、新医薬品承認申請（以下、NDA）および生物学的製剤承認申請（以下、BLA）に適用し、これらの申請が RWE を活用したものであることを把握できるようにすることが目的である。

本ガイダンスが適用される申請または研究の例を以下に示す。

- 1) 臨床アウトカムまたは安全性データを得るために RWD を使用した RCT（Pragmatic かつ大規模で単純な試験を含む）の IND 申請。

- 2) 外部対象に RWE を用いた新しい単群試験のプロトコル。
- 3) 有効性の補完をサポートするための RWE を構築する観察研究。
- 4) 規制上の意思決定をサポートするために安全性または有効性のさらなる評価を要する場合に、製造販売後の要件として行う RWE を用いた臨床試験または観察研究。

一方、特定の医薬品に紐づいていない、または安全性や有効性に関する規制上の意思決定のサポートを目的としていない RWE の資料は本ガイダンスの対象とはしておらず、他の提出物と区別する必要はない。具体的なケースを以下に示す。

- 1) 臨床アウトカムの評価法またはバイオマーカーを開発するための自然歴研究。
- 2) RWE を用いたフィージビリティスタディ。
- 3) RWD を用いた探索的分析の実施および仮説の作成。

本ガイドラインが対象とする臨床試験または研究を申請資料として提出する場合に申請者がカバーレターに記載すべき情報を以下に示す。

- 1) 申請資料として RWE を利用する目的（新医薬品の承認、ラベリング^c 変更、製造販売後の実施要件、その他）。
- 2) RWD を用いた試験デザイン（RCT、単群試験、観察研究、その他）。
- 3) RWE を構築するために用いた RWD のデータソース（EHR データ、レセプトデータ、レジストリデータ、その他）。

1.1.5 Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data[2016 年 9 月～、基盤整備プロジェクト]^{9,30)}

Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data は、メタデータ標準を用いたデータ収集とクエリー発行システムを構築・実装することを目的とした FDA 主導のプロジェクトである。

EHR データを最大限に活用するためには、研究者や試験実施者がデータの適合性や信頼性を把握する必要があるが、現時点では EHR の品質および完全性を記述、定義する基準は存在しない。FDA はこのギャップを解消するために、Cross-Network Directory Service から得られた知見に基づき、メタデータ標準のための品質評価指標（分類と適合性に応じて、データのタグ付け、構造化、フォーマット、およびコーディングに有用な「データに関するデータ」を規制する標準）を調査および設計する。

具体的には、以下の 3 点を目的とする。

- ・メタデータ標準と技術仕様書の構築およびテスト。

^c United states prescribing information、patient package inserts、medication guide

- ・ 少なくとも2つの分散ネットワークへの、新たなメタデータ標準の実装。
- ・ オープンソースソフトウェアへの、新たなメタデータ標準の組み込み。

1.1.6 Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data[2015年10月～2019年10月、基盤整備プロジェクト]¹⁰⁾

Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data は、医薬品の薬事申請（特に IND、NDA、BLA）をサポートするデータとして、EHR データを活用するためのフレームワークを作成し、治験の効率化やコストの削減を目指すプロジェクトである。FDA とカルフォルニア大学サンフランシスコ校（以下、UCSF）による共同研究であり、EHR の構造化データを外部システムに自動転送する手法とツールを開発し、操作コストの低減、時間の短縮、臨床試験データの品質を改善することを目的とした。

本プロジェクトでは UCSF の EHR システムを用いて、EHR システムから臨床試験の EDC システムに構造化データを送信する方法を検証し、第 II 相試験（I-SPY2 TRIAL）の電子症例報告書を作成した。また、I-SPY2 TRIAL の Electronic patient reported outcome も、本プロジェクトの一環として実装された。

本プロジェクトは 2019 年 10 月に終了し、報告書が公開されている。報告書では UCSF が上記のプロセスを開発し、実装するまでのアプローチに加えて、一般の研究機関が治験のデータソースとして EHR を活用する場合に利用可能な各種リソース（オープンソースフォーム、ソースコード、標準拡張の推奨事項）が示されている。

1.1.7 HARMONY-OUTCOMES Ancillary Study[2015年12月～2016年12月、基盤整備プロジェクト]³¹⁾

HARMONY-OUTCOMES Ancillary Study は GlaxoSmithKline および Duke Clinical Research Institute が実施した HARMONY-OUTCOMES study（2 型糖尿病患者を対象として、albiglutide の心血管イベントに対する効果を評価した試験）の補助的な試験として行われたものであり、FDA が支援する試験の 1 つである。

EHR は豊富な臨床データを保有しているものの、保険償還と臨床診療を目的に設計されたものであるため、質の高い臨床研究での使用に適しているかどうかは、厳密には評価されていない。このことから、HARMONY-OUTCOME study に参加した施設の中から、補助試験への参加に同意した施設の EHR を利用し、EHR を治験登録時の適格性評価に利用できるか、EHR が被験者の背景情報および試験期間に発生するイベントの確認に必要な品質を満たすかを評価した。

1.1.8 Information Exchange and Data Transformation (INFORMED)[2016年5月～、基盤整備プロジェクト]³²⁾

INFORMED は FDA と米国保健福祉省（以下、HHS）が共同で立ち上げた、がん領域におけるレギュラトリーサイエンスの支援事業である。INFORMED では臨床腫瘍医やデータサイエンティスト、統計家、起業家などの幅広い専門知識を活用してビッグデータ分析のインフラを整備し、規制上の意思決定におけるエビデンスの構築に近代的なアプローチを取り入れることを目指している。

INFORMED による活動の例として Oncology Center for Excellence^dでは、Flatiron Health^eと連携して、新しいがん治療の安全性と有効性に関する知見を得るために RWD をどのように利用するか検討している。また、FDA と CancerLinQ^fの連携プロジェクトでは、新たに承認された治療法の適正使用に関連するさまざまな問題を注視するため、がんの実臨床で得られた匿名の診療情報を活用する。

1.1.9 FDA-Catalyst Program[2017年～、基盤整備プロジェクト]³³⁾

FDA-Catalyst Program は FDA および HHS が主導する Sentinel Initiative³⁴⁾の一環として行われているプロジェクトである。なお、Sentinel Initiative は、2007年のFDA改革法成立に基づく医薬製品安全性モニタリングの国家戦略として、2008年5月に始められたプログラムであり、FDAが承認した医薬品等の安全性をモニタリングするための統合された電子システムを Sentinel System として構築・導入している。

FDA-Catalyst Program では、医療保険の被保険者または保険提供者、もしくはその両方との連携によって得られたデータを、Sentinel System や、その周辺環境に含まれるデータの補完情報として利用する取り組みである。この取り組みにより、Sentinel System 単独よりも幅広い情報が収集でき、製造販売後の安全性監視や研究への活用が期待されている。

2019年現在で、FDA-Catalyst Program として以下の3つのプロジェクトが進行中である。

- FDA-Catalyst Alignment with the CMS^g Linkage to the PCORI RELIANCE Trial
- Implementation of a Randomized Controlled Trial to Improve Treatment with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (IMPACT-AFib)
- FDA-Catalyst MyStudies App Alignment with Pragmatic Trials and/ or Registries

^d FDA の腫瘍学研究拠点

^e がんなどの腫瘍のデータ解析プラットフォーム

^f 米国臨床腫瘍学会が開発した癌の情報を統合して、瞬時に活用可能とするシステム

^g Centers for Medicare & Medicaid services

1.1.10 Common Data Model Harmonization Project[2017 年～、基盤整備プロジェクト]^{11,12)}

Common Data Model Harmonization Project は、日常診療で得られる RWD を活用した研究を実施するためのデータ基盤を構築することを目的としたプロジェクトである。コンセプトを図 1-1 に示す。

4 つの異なる共通データモデル (Common Data Model) をもつ RWD を横断して 1 つのクエリーを使用可能にするための Portal を構築することで、FDA などの研究者が RWD システム (EHR、レセプトデータ等) へリアルタイムにアクセスできる環境を整えることを目指している。本プロジェクトでは将来にわたって利用可能なデータネットワーク基盤を構築することで、各 DB 間の相互運用の促進やラーニング・ヘルス・システム^{h)}の構築に活用する。

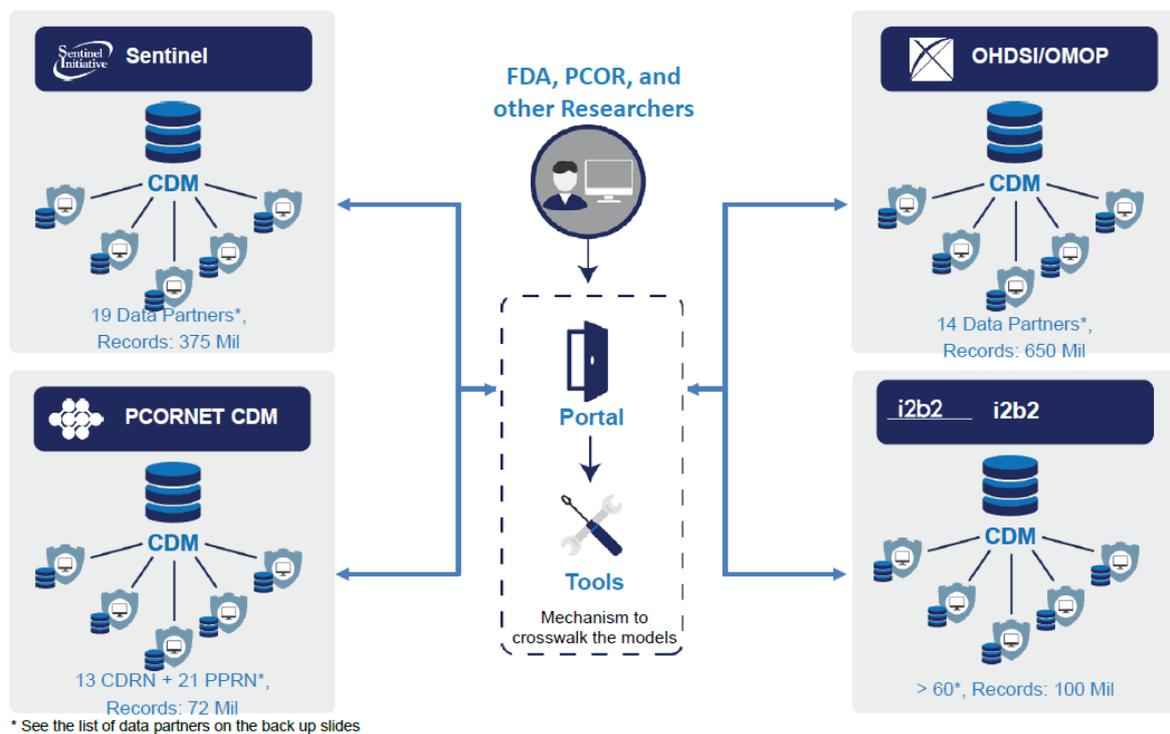


図 1-1 Common Data Model Harmonization Project Concept

1.1.11 RCT DUPLICATE (Effectiveness research with Real World Data to support FDA's regulatory decision making: A Real World Evidence demonstration project) [2018 年 5 月～、基盤整備プロジェクト]^{13,14)}

Effectiveness research with Real World Data to support FDA's regulatory decision making: A Real World Evidence demonstration project は、代表的な無作為化第 III 相試験または第 IV 相試験が公的医療保

^{h)} 臨床現場で得られたデータから知識を獲得し、医療の改善に活かす仕組み

険や民間医療保険の DB で再現可能であるかを検証するプロジェクトである。再現に成功した場合と失敗した場合の両方でその理由を検証し、RCT が RWD 研究により代替可能であるか否かを FDA が判断するための材料とする。

本プロジェクトの対象となる臨床試験はいずれもレギュラトリーサイエンスとして関心が高いものであり、糖尿病、心血管系疾患、骨粗鬆症などの治療薬の臨床試験の中から 30 試験が選ばれた。

1.2 欧州の規制と基盤整備プロジェクト

1.2.1 GetReal[2013 年 10 月～2016 年 11 月、基盤整備プロジェクト]³⁵⁾

GetReal は EU の製薬企業団体、アカデミア、患者団体、HTA 機関および規制当局によるパブリック・プライベート・パートナーシップ事業ⁱである革新的医薬品イニシアチブ³⁶⁾の一環として行われたプロジェクトである。EU で RWE を収集・統合する新しく安定的な方法を開発し、製薬企業の研究開発や規制当局の意思決定プロセスで早期に取り入れることを目的に、2013 年 10 月に活動を開始した。

この活動では、4 つのグループでそれぞれ以下のテーマまたは目的をもとに RWE の利活用について議論を行った。

- 1) 規制当局と製薬企業の研究開発部門との間で新薬の有効性評価における RWE の受け入れ可能性と有用性に関する共通認識をもつ。
- 2) 早期に、有効性と有用性のギャップがどのように予測されるか、また、これを医薬品開発過程においてどのように対処しうるかを探索し、承認申請に使用される試験デザインの科学的妥当性と関連する要素を調査する。
- 3) 新薬の有効性評価で RWE を使用する際の実務上の課題を特定し、それらの影響度合いから RWE の実用可能性を評価して、実践的な解決方法を提供する。
- 4) エビデンス構築および予測モデルのベストプラクティスを特定し、RWE の評価を向上する。

GetReal からは、RWE に関するオンライントレーニングコースが提供されており、薬剤開発の概要、RWE の構築、RWE の利活用、意思決定とエビデンスの重大さや規制当局へのエビデンス提示戦略について触れられている。プロジェクトは 2016 年 11 月に終了しており、各グループによる成果物として、GetReal のホームページで上記の課題について議論して得られた結果が Web セミナーとして公開されている。

ⁱ 行政と民間が連携して、公共性の高い事業などをより効率的・効果的に行うこと

1.2.2 Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purpose – methodological and operational considerations[2018年11月、発信文書]^{2,37)}

Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purpose – methodological and operational considerations は、EMA のレジストリに関するタスクフォースが 2018 年 11 月に発行したディスカッションペーパーである。疾患レジストリまたは疾患レジストリを用いた試験を規制当局の意思決定に利用するための推奨事項がまとめられている。そのうち疾患レジストリにおける考慮すべき事項として挙げられている 7 つの要素とごく一部の内容を以下に示す。詳細はディスカッションペーパーを参照されたい。

- 1) 患者集団：選択バイアスを防ぎ、患者を広く組み入れるため、交絡因子や効果修飾因子まで収集できるようにする必要がある。
- 2) 時間的要素：重要なイベントに関連する日付（たとえば、登録日から最初の曝露日、治療開始日から終了日、特定の有害事象発現までの期間、奏効到達日から再発日、生存期間など）は正確に記録される必要がある。また、日時を収集すべき主要な項目のリストを提示している。
- 3) 中核データ要素：レジストリで使用されるデータの要素は、同一の疾患であればレジストリ間で統一されるべきであり、規制の観点からは、患者背景、疾患背景（診断日、検査および診断結果、重症度、疾患経過）、合併症、治療、重篤な有害事象や注目すべき有害事象の発現日および終了日、妊娠に関する情報が含まれることが求められる。
- 4) 専門用語：レジストリで使用される専門用語は、レジストリ間で統一を図るため、MedDRA や国際疾病分類などの国際的に使用されている用語を使用する。
- 5) 品質管理：レジストリから得られるデータに要求される品質は、一貫性、完全性、正確性、および適時性が担保されていることであるが、レジストリでこれらのすべてを担保することは困難である。EU の特定のレジストリ保有者からの見解として、データの一貫性の担保は実現可能であるが、正確性においては不整合をある程度許容する、または整合性をとるためには追加の投資が必要であり、完全性においては医療機関側の協力および他のシステムへのアクセスが可能であれば実現可能という見解が挙げられている。
- 6) 安全性解析：有害事象の集計は事前に統計解析計画書に記述するとともに、時間に関連したバイアスを避けるため、治療期間を考慮する必要がある。
- 7) ガバナンス：レジストリ保有者は、その運用手順、法規制および資金源などにに基づき、体制を構築する必要がある。収集されたレジストリデータの妥当性および信頼性の規制上の評価の為に、全ての関係者は緊密に連携するべきである。二次利用の為にデータ活用可能な範囲を広げておくことが推奨される。ただし、データの帰属や同意の範囲、およびデータセキュリティは、General Data Protection Regulation に従う必要がある。

1.2.3 HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Summary report[2019年2月、発信文書]¹⁵⁾

HMA-EMA Joint Big Data Taskforce は Regulatory の観点からビッグデータを活用するために必要な条件等を検討することを目的として結成された、EMA と欧州医薬品規制首脳会議（以下、HMA）の共同タスクフォースである。2019年2月に、本共同タスクフォースの成果をまとめたサマリーレポートが発行された。本共同タスクフォースではゲノム研究、臨床試験、観察研究など、ビッグデータの使用目的に応じた6つのサブグループに分かれ、それぞれの分野におけるデータセットの特性やビッグデータが利用可能な場面、ビッグデータに関する各国規制当局の理解度合いなどを調査または評価した。活動の最後にはこれらの調査・評価結果を基に、医薬品等の承認審査にビッグデータを活かすために取り組むべき推奨事項リストおよびそれらの推奨事項を実現するためのロードマップが作成された。

推奨事項リストのセクションでは、各サブグループから挙げられた推奨事項を（I）データ標準化、（II）データ品質、（III）データ共有とアクセス、（IV）データ漏洩、（V）データ分析、（VI）ビッグデータ分析の規制上の受け入れ可能性、（VII）医療機器／in vitro diagnostics 規制、（VIII）規制の知識とスキル、（IX）コミュニケーション の9つの分野に分類し、各推奨事項に基づいて重点的に取り組むべき課題を「core recommendation」として提言している。また、それらの core recommendation について EMA および／または HMA が主導権をもって取り組むアクションと主導権は持たずに補助にあたるアクションが特定された。

1.2.4 EMA Regulatory Science to 2025[2020年3月、発信文書]¹⁶⁾

EMA Regulatory Science to 2025 は、EMA が今後5～10年間かけてレギュラトリーサイエンスとともに EMA の事業を推し進めていくための計画である。本計画では、医薬品のイノベーションを促進する、より適応性のある規制システムを構築することを目的とした、医薬品分野における5つのゴールおよび core recommendation が述べられている。その一つに「意思決定における高品質な RWE の利用促進」があり、EMA のアクションとして、以下の2つが提唱された。

- 1) 医薬品安全性監視活動において、RWD 分析に関する以下のパイロット試験を実施する。
 - (1) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 及び Committee for Medicinal Products for Human Use での意思決定を支援するため、RWD（EHR データを含む）の迅速な解析。
 - (2) 医薬品の薬物相互作用を含む安全性の問題を検出するため、EHR データ活用の有用性に関するレビュー。
- 2) 医薬品開発の各段階における有用な RWD 活用事例を含めた、RWD 活用に関するガイダンス作成する。

2018年12月発行のドラフト版について2019年6月までパブリックコメントが募集され、2020年3月にEMA Regulatory Science to 2025 Strategic reflectionとして、最終版が発行された。

1.3 国内の規制と基盤整備プロジェクト

1.3.1 改正 GPSP 省令[2018年4月1日施行、規制・制度]¹⁷⁾

GPSP 省令の改正により、製造販売後調査の区分の一つとして、製造販売後 DB 調査が新設された。改正 GPSP 省令では、「医療情報 DB 取扱事業者が提供する医療情報 DB を用いて実施した製造販売後の調査」と定義されており、従来の使用成績調査等に加えて、医療情報 DB を用い医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性および安全性に関する情報の検出または確認のために行う調査の実施が可能になった。関連通知や基盤整備プロジェクト等を表 1-1 に示す。

表 1-1 製造販売後 DB 調査の関連通知および基盤整備プロジェクト等³⁸⁾

時期	名称
2009年 ～2018年	MIHARI Project [基盤整備プロジェクト] (安全対策業務の強化・充実策の一環として、電子診療情報等を安全対策へ活用する体制を構築するための事業として実施)
2014年	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 [ガイドライン]
2017年	製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について [通知]
2018年	製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について [通知]
2018年	製造販売後データベース調査実施計画書の記載要領 [通知]
2018年	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 [通知]
2019年	製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方(案) [通知]

1.3.2 医薬品の条件付き早期承認制度[2017年10月20日 薬生薬審発 1020 第1号、規制・制度]¹⁸⁾

医薬品の条件付き早期承認制度は、重篤で有効な治療法が乏しい疾患の医薬品で、患者数が少ない等の理由で検証的臨床試験の実施が困難または長時間を要するものについて、通常の承認申請に比べて早期の承認申請を認める制度である。条件付き早期承認制度を利用する場合、検証的臨床試験以外の臨床試験等の結果をもって申請が可能であり、その結果で薬剤の一定程度の有効

性および安全性が確認できれば、製販後に有効性・安全性の再確認等のために必要な調査等を実施すること等を承認条件として製造販売が承認される。

本制度の通知では、承認条件として実施を求める調査として、Medical Information Database Network（以下、MID-NET）等の医療情報DBや患者レジストリ等を活用した調査についても活用が可能であることが明記されている。

1.3.3 医薬品／再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談[2019年4月～、規制・制度]³⁹⁾

医薬品／再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談は、レジストリを利活用した医薬品／再生医療等製品の承認申請又は再審査申請を予定している個別品目について、申請前又は製造販売後調査等開始前にそのレジストリの信頼性に関する確認および助言を行うものである。事前に実施計画（レジストリ使用の妥当性、評価項目の充足性等）について、担当審査部との合意を得ておくことが推奨されている。2019年度より試行が開始されている。

1.3.4 医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談[2019年4月～、規制・制度]⁴⁰⁾

医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談は、医薬品医療機器相談機構が実施するレジストリ活用に関する相談業務である。医薬品または再生医療等製品の承認申請または再審査申請に利活用される可能性のあるレジストリの保有者（大学、研究機関、学会等のアカデミアに限る）を対象に、レジストリの利活用を前提とした計画の考え方並びにその際のレジストリの質向上および信頼性担保のための一般的な考え方について指導・助言を行う。2019年度より試行が開始されている。

1.3.5 医薬品レジストリ使用計画相談[2019年4月～、規制・制度]⁴¹⁾

医薬品レジストリ使用計画相談は、承認申請又は再審査申請において、特定の品目の有効性および安全性の評価に当たり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性および評価項目の充足性等を相談するものである。レジストリを構築済み又はレジストリ構築を計画中は問わないとされている。2019年度より試行が開始されている。

1.3.6 クリニカル・イノベーション・ネットワーク[2015年～、基盤整備プロジェクト]¹⁹⁾

CINは、疾患登録システム（患者レジストリ）を臨床開発に利活用することで、国内における医薬品／医療機器等の臨床開発を活性化させることを目指し、そのための環境整備を産官学で行う厚生労働省主導のプロジェクトである。現在、テーマ毎に研究班にわかれて課題の解決に向け

た研究が進んでいる。武田班では、個人情報保護法や費用負担のあり方について検討が行われている²⁰⁾。林班では、「患者レジストリデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究—新たな臨床研究デザインの開発—」²²⁾として、外部対照群としての活用方法などが検討されており、成果として、「患者レジストリデータを利用する臨床開発における注意すべき統計学的事項（非公開）」や「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する提言」⁴²⁾などが纏められた。国土班では、「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」²¹⁾として研究が行われ、成果として「レジストリ作成と運用の手引き 第 1.0 班」⁴³⁾などが纏められた。

今後、レジストリを活用した治験・臨床研究に関するガイドラインの作成なども予定されている。



図 1-2 CIN 構想のイメージ¹⁹⁾

1.3.7 医薬品等規制調和・評価研究事業[2013 年～、基盤整備プロジェクト]²³⁾

医薬品等規制調和・評価研究事業は、AMED が実施している事業の一つである。レギュラトリーサイエンス研究に特化した公募研究を行っており、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針および基準等の策定や、最先端の技術を活用した医薬品／医療機器等に係る評価法開発を実施し、世界に先駆けた国際規格・基準の策定を提案すること等を目指している。RWD に関連した主な公募研究を表 1-2 に示す。

表 1-2 RWD に関連した主な公募研究一覧

採択年度	課題名	代表者機関	代表者名
H28	薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究	国立医薬品食品衛生研究所	佐井 君江
H28	MID-NET を用いた医薬品等のベネフィット・リスク評価のためのデータ標準化の普及に関する研究	国立大学法人九州大学	中島 直樹
H29	MID-NET データの特性解析およびデータ抽出条件・解析手法等に関する研究	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用推進室	宇山 佳明
H30	リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 臨床研究支援室	中村 治雅
H30	医薬品の開発における、品目横断的な臨床試験データ解析および疾患レジストリデータ解析の活用に関する研究	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部 / 次世代評価手法推進部	安藤 友紀
H30	アカデミアによる医療情報 DB 研究における MID-NET 利活用に関する研究	横浜市立大学大学院 医学研究科	山中 竹春
H31	患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究	国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部	柴田 大朗

参考文献

- 30) U.S. Department of Health & Human Services. STANDARDIZATION AND QUERYING OF DATA QUALITY METRICS AND CHARACTERISTICS FOR ELECTRONIC HEALTH DATA. [<https://aspe.hhs.gov/standardization-and-querying-data-quality-metrics-and-characteristics-electronic-health-data>] (accessed March 2020)
- 31) Lesley Curtis. Leveraging Electronic Health Data in a Multinational Clinical Trial: Early Learnings from the HARMONY-OUTCOMES EHR Ancillary Study. 2017-07-14. [<https://rethinkingclinicaltrials.org/news/grand-rounds-7-14-17/>] (accessed February 2020)
- 32) U.S. Food & Drug Administration. Information Exchange and Data Transformation (INFORMED). [<https://www.hhs.gov/cto/projects/information-exchange-and-data-transformation-initiative/index.html>] (accessed February 2020)
- 33) Sentinel Coordinating Center. FDA-Catalyst. [<https://www.sentinelinitiative.org/fda-catalyst>] (accessed

February 2020)

- 34) Sentinel Coordinating Center. Sentinel. [<https://www.sentinelinitiative.org/>] (accessed February 2020)
- 35) GetReal initiatives. [<https://www.imi-getreal.eu/GetReal-Initiative/Governance>] (accessed February 2020)
- 36) Innovative Medicines Initiative. [<https://www.imi.europa.eu/>] (accessed February 2020)
- 37) European Medical Agency. The EMA Patient Registries Initiative. 2019-02-02. [https://ellok.org/wp-content/uploads/2019/02/Saturday02_KRUZ.pdf] (accessed February 2020)
- 38) 医薬品医療機器総合機構. MIHARI Project. [<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html>] (accessed January 2020)
- 39) 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. [<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0102.html>] (accessed January 2020)
- 40) 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 February 2020)
- 41) 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. [<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0007.html>] (accessed February 2020)
- 42) 柴田大朗. 「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に関する提言」作成の経緯. 薬理と治療. 2019; 47(Suppl 1): 13-22.
- 43) CIN 国土班. レジストリ作成と運用の手引き 第 1.0 版. 2019-12. [https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=198] (accessed February 2020)

2 リアルワールドデータを活用した承認申請に関する事例

2.1 欧米における承認申請の事例

2.1.1 外部対照

治療群間の比較検証では、同一臨床試験内で対照群と無作為割り付けを行う RCT が評価の客観性やバイアスの少なさ等から現時点で最も適切とされている方法である。しかしながら、希少疾患など患者の絶対数が少ない場合や、重篤な疾患にもかかわらず治療薬が存在せず対照群を設定すること自体が倫理的に困難な場合には、臨床研究などのヒストリカルデータや RWD を外部対照として設定することがある。このような評価では、評価項目の客観性や RCT と比較して生じやすいさまざまなバイアスの最小化、疾患の自然経過が明らかになっていることが必要である⁴⁴⁾。

この項では欧米で承認された薬剤で、カルテやレジストリなどの外部データを用いて対照群を作成した事例を取り上げる。また、RWE を単群試験の外部対照に用いたものの、当局よりエビデンスとして不適切であるとして、受け入れられなかった事例も紹介する。

2.1.1.1 MYOZYME[®] 45)

一般名	Alglucosidase alfa
効能・効果	ポンペ病
承認形態等	新有効成分
データソース	医療記録
承認年（国）	2006 年（欧州、米国）、2007 年（日本）

MYOZYME[®]は 2006 年 4 月に EMA および FDA により承認された、ポンペ病に対する酵素補助療法の治療薬である。ポンペ病は糖原病 II 型に分類される先天性の代謝異常疾患であり、細胞内酵素である α -1,4-グリコシダーゼの欠損により心肥大や筋力低下などを引き起こす。10 万人に 2～4 人程度が発症する希少疾患であり、多くは幼少期に発症する。ポンペ病の治療はリハビリや人工呼吸器の装着といった対症療法が中心であり、有効な治療薬が存在しないこと、疾患の希少性、重篤性、発症年齢の低さなどから EMA や FDA は外部対照を用いた検証試験（AGLU01602 試験）をピボタル試験とすることを了承した。

AGLU01602 試験では生後 6 か月以下のポンペ病の患児 18 例の被験薬群に対し、侵襲的な人工呼吸補助なしの生存率をアウトカムとして、ヒストリカルコントロール群との比較を行った。ヒストリカルコントロール群は、幼児期にポンペ病を発症した 168 例の自然歴⁴⁶⁾を基に、基準を満たした 61 例が選択された。MYOZYME[®]投与群では主要評価項目である侵襲的な人工呼吸補助を要しない生存期間の延長や、運動機能の向上が認められた。

MYOZYME®は国内でも患者団体の強い要望があり、2007年4月に糖原病II型（ポンペ病）の治療薬として承認された。

2.1.1.2 BAVENCIO® 47)

一般名	Avelumab
効能・効果	転移性メルケル細胞癌
承認形態等	新有効成分
データソース	McKesson 社 iKnowMed EHR データベース、文献（米国）、レジストリ（欧州）
承認年（国）	2017年（米国）、2017年（欧州）

BAVENCIO®は2017年3月にFDAで承認された、12歳以上の転移性メルケル細胞癌に対する治療薬である。転移性メルケル細胞癌は皮膚癌の一種であり、欧米では10万人に1人以下の割合で発症する希少疾患である。進行スピードが速く他の臓器に転移しやすいため、皮膚癌の中で最も死亡確率が高い。

BAVENCIO®の第II相試験は88例の転移性メルケル細胞癌患者を対象とした単群非盲検試験であり、生存率や奏効率、奏効持続期間などを評価した⁴⁸⁾。BAVENCIO®はこの第II相試験をピボタル試験としており、本結果を検証するためにEHRデータから作成した外部対照を利用した。

外部対照はMcKesson社が提供しているEHRシステムであるiKnowMed EHRから抽出された。iKnowMed EHRに記録されているメルケル細胞癌患者686名の中から、第II相試験の選択基準に合致した67名を選択した。対象患者67名のヒストリカルデータと第II相試験の患者群の有効性を比較した結果、BAVENCIO®投与による生存率の向上、奏効率の増加、奏効持続期間の延長が示された。

BAVENCIO®はFDAが癌領域における新有効成分の承認申請においてEHRの利用を認めた最初の事例となり、欧州でも2017年9月に承認された。なお、米国においては文献レビュー結果、欧州においてはレジストリも承認申請に活用された。

2.1.1.3 BRINEURA® 49)

一般名	Cerliponase alfa
効能・効果	神経セロイドリポフスチン症2型
承認形態等	新有効成分
データソース	神経セロイドリポフスチン症の臨床、遺伝子、バイオマーカーデータを収集

	および解析した独立コンソーシアムの DEM-CHILDDB
承認年（国）	2017 年（米国）

BRINEURA[®]は 2017 年 4 月に FDA が承認した、神経セロイドリポフスチン症 2 型に対する治療薬である。神経セロイドリポフスチン症 2 型はトリペプチジルペプチダーゼ欠損により引き起こされる遺伝性の疾患で、一般的に 2 歳から 4 歳の幼少期に発症する。主に神経系の発達に影響を及ぼし、歩行障害などを引き起こす。多くの患者は 10 代で死に至る重篤な疾患であり、米国では 10 万人に 2~4 人程が発症する希少疾患である。BRINEURA[®]の他に治療薬は存在しない。

BRINEURA[®]は 1 つの第 I/II 相試験（190-201 試験）とその継続試験（190-202 試験）、およびレジストリを用いたヒストリカルコントロール試験（190-901 試験）により適応を取得した。

190-201 試験は単群、非盲検の用量漸増試験であり、医師評価に基づく CLN2 raing scale による有効性を評価した。190-901 試験では DEM-CHILDDB から自然歴コホートの未治療神経セロイドリポフスチン症 2 型患者 42 例を外部対照として抽出し、190-201 試験の結果と比較した。その結果、BRINEURA 投与群では外部対照群と比較して運動機能や言語機能の低下が抑えられ、FDA は本データパッケージをもって BRINEURA[®]を承認した。

2.1.1.4 XPOVIO[®] 50)

一般名	Selinexor
効能・効果	再発または難治性の多発性骨髄腫
承認形態等	新有効成分
データソース	EHR から収集したデータ
承認年（国）	2019 年（米国）

XPOVIO[®]は 2019 年 7 月に FDA が承認した、少なくとも 4 種類の前治療歴を有し、かつ少なくとも 2 つのプロテアソーム阻害剤、少なくとも 2 つの免疫調節薬、および抗 CD38 モノクローナル抗体に抵抗性の再発または難治性多発性骨髄腫の治療薬である。

本承認取得に係るデータパッケージとして、EHR から収集したデータを用いて再発または難治性多発性骨髄腫の実臨床の全生存期間を分析した研究試験（以下、KS-50039 試験）の結果を提出した。KS-50039 試験の目的は、同じくデータパッケージに含まれるピボタル試験である、単群非盲検試験（以下、STORM 試験）で得られた生存期間と比較することであった。

申請者は KS-50039 試験のデータをピボタル試験の補助データとすることを主張したが、FDA は KS-50039 試験について以下の問題点を指摘した。

1) 実施計画書と統計解析計画書の事前提出の問題

FDA はデータパッケージに RWE を含める場合、透明性と妥当性評価を高めるため、実施計画書と統計解析計画書を試験開始前に提出することを要求している。しかし、今回のケースでは実施計画書と統計解析計画書の事前提出はなかった。

2) 選択基準の問題

RWE として Flatiron Health Analytic Database (以下、FHAD) から選択された 64 例のデータが提出された。STORM 試験の患者集団と FHAD から得た患者集団の選択除外基準を比較すると、大きな違いがあり、選択バイアス、対象疾患の誤分類、および交絡がある可能性が高かった。

3) 評価日の問題

STORM 試験と FHAD における生存期間の起点はいずれも直近の治療に失敗した時点としている。しかし、STORM 試験ではすべての患者が治験治療を受けている一方で、FHAD で選択された患者は 64 例中 27 例で後治療が行われなかった。これにより、FHAD では早期にイベント発生により打ち切りになった患者が含まれており、生存期間の推定にバイアスが生じている可能性が指摘された。

4) 同等性の問題

STORM 試験に登録された被験者は、全員が治験治療を受けるのに十分な生存期間が見込まれていたのに対し、FHAD では後治療を受けられないほど予後が悪い被験者が含まれていたと考えられた。これは、個々の被験者のベースラインの違いに起因するもので、KS-50039 試験ではそれが十分に評価されていなかった可能性があった。FHAD ではベースラインの検査値や合併症が存在せず、腫瘍のステージもほとんどの患者で不明であった。そのため、治験でコントロールされた集団とは比較が困難であるとされた。

FDA は上記の問題点を解消するための再解析を求めたものの、再提出されたデータは依然としてベースラインの比較が困難であった。ベースラインを比較可能なものにするため、改めて FHAD で STORM 試験と同様の選択基準を設定したところ、該当する患者は 13 例まで減少した。このことから、FDA は KS-50039 試験から得られる RWE は、STORM 試験の比較対照として不十分であると判断した。XPOVIO[®]は無作為化第 III 相試験で有効性を検証することを市販後の条件として、STORM 試験で得られた全奏効割合に基づき承認された。

2.1.1.5 BALVERSA[®] 51)

一般名	Erdafitinib
効能・効果	局所進行性または転移性尿路上皮癌

承認形態等	新有効成分
データソース	US community-based cancer clinics の EHR および Bladder Cancer Reserch Initiative for Drug Targeting in Germany (BRIDGE) の DB
承認年 (国)	2019 年 (米国)

BALVERSA[®]は、FDA の優先審査によって 2019 年 4 月に迅速承認された、特定の線維芽細胞増殖因子受容体（以下、FGFR）遺伝子異常を有する局所進行性または転移性尿路上皮癌に使用される FGFR 阻害薬である。

BALVERSA[®]の承認申請では、尿路上皮癌患者 99 名を対象とした単群非盲検の第 II 相試験（BLC2001 試験）がピボタル試験として提出された。

BLC2001 試験には FGFR 遺伝子変異のうち限られた遺伝子変異を有する被験者だけが組み入れられていたことから、試験に組み入れられなかった FGFR 遺伝子変異に対する有効性が懸念されていた。このことから申請者は、Flatiron FMI DB（US community-based cancer clinics の EHR）および Bladder Cancer Reserch Initiative for Drug Targeting in Germany (BRIDGE) の DB から得られたデータを用いて、FGFR 遺伝子変異の有無や遺伝子変異別の尿路上皮癌治療の予後を評価し、RWE として FDA に提出した。また、Flatiron FMI DB を用いた研究では、DB から得た尿路上皮癌患者のデータと BLC2001 試験の患者のデータを用いて、両者の全生存期間を比較した。

レビュー段階において、DB から得られたデータセットの抗腫瘍効果は、統一した効果判定基準（RECIST）で評価されていなかったため、データにばらつきが生じていること、EHR はデータが不完全であるためベースラインの患者背景が十分に特定できないこと、さらに RWE から得られた FGFR 遺伝子異常を有する患者数が少ないこと等を理由に、提出されたデータでは RWE として十分な根拠とはならないと判断された。

有効性を判断するには症例数が限定的であったことから、FDA は BLC2001 試験の次に検証試験として実施する BLC3001 試験（BALVERSA[®]と化学療法または免疫療法の全生存期間を比較する無作為化第 III 相試験）の結果を市販後に提出することを条件に、BALVERSA[®]を迅速承認した。

2.1.2 Pragmatic Clinical Trial

これまでの臨床試験は治療の有効性を評価することを目的に、経験を積んだ医師がいる施設で、重篤な合併症を有していないなどの選ばれた被験者を対象に、比較的小さなサンプルサイズで実施してきたことから、ベネフィットを過大評価しリスクを過小評価する恐れがある。そこで、広範な患者集団を対象とし、日常診療下における治療介入の有効性を示すためにデザインされた試験が pragmatic clinical trial である⁵²⁾。具体的には日常診療で治療を受ける患者を対象に、一般的な経験を持つスタッフが通常の機器を用いて治療を行い、状態に応じた柔軟な治療変更が許容され

るという日常診療と変わらない状況で、死亡や入院といった直接的な評価項目が評価される。

FDA は、pragmatic clinical trial の試験デザインが実際の日常診療に近いことから、得られた結果を RWE と見なせる可能性があると考えている¹⁾。本項では、pragmatic clinical trial の結果が添付文書に記載された、統合失調症治療薬 INVEGA SUSTENNA[®]の事例を紹介する。

2.1.2.1 INVEGA SUSTENNA[®] 53)

一般名	Paliperidone palmitate
効能・効果	統合失調症
承認形態等	米国添付文書の有効性の項目に追加
データソース	Pragmatic clinical trial
承認年（国）	2018 年（米国）

INVEGA SUSTENNA[®]は 2006 年に米国で初回承認された統合失調症治療薬である。慢性疾患患者では日常診療下での複雑な問題を解決する必要があり、併用薬物乱用、ホームレス、刑事司法制度によって自己管理が複雑となるような統合失調症で特に当てはまる。薬剤の有効性を厳密に評価することを目的とした従来の臨床試験では、このような日常診療の状況下で試験目的を評価することが難しい。PRIDE 試験は、収監された経験がある統合失調症成人患者を対象とした 15 か月、前向き、無作為化、実薬対照、非盲検、INVEGA SUSTENNA[®]と経口抗精神病薬の無増悪期間を比較する固定用量の pragmatic clinical trial であった⁵⁴⁾。医師が日常診療下で診察するような患者を対象とするデザインで、統合失調症患者の実態を考慮し、治験からは除外されるような収監の経歴がある患者や、試験への組み入れ前に薬物あるいはアルコール依存を自己申告した患者、現在薬物乱用障害の診断を受けている患者の参加が可能であった。PRIDE 試験の結果から新たな適応は取得されていないが、FDA が RWD を活用した試験結果の添付文書への記載を承認した最初の抗精神病薬で、有効性のエビデンスとして PRIDE 試験の結果が米国添付文書の“14 CLINICAL STUDIES”に掲載された。

2.1.3 観察研究

観察研究は人為的な介入を行わず、日常診療の範囲内で得られた医療行為における記録や結果を用いる研究と定義されている。観察研究を目的としてデータを前向きに収集していく方法がよく知られているが、他の目的のために収集されたデータを二次利用する方法もある。レセプトデータや EHR データといった RWD を二次利用する研究は後者にあたり、市販後のエビデンス構築の方法として広く用いられている⁵⁵⁾。

用いられるデータの性質から、観察研究の結果を承認申請に利用した事例は限られている。そ

の一方で、適応追加のエビデンスとして観察研究で得られた RWE を用いた例や、市販後調査で RWE を収集することを条件に承認を取得した事例はいくつか存在し、FDA の RWD/RWE に関するガイダンスである Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics⁷⁾でも RWD/RWE が活用できる場面として言及している。

本項では、市販後の 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と承認取得の条件として RWE を活用している事例として、それぞれ IBRANCE[®]および KYMRIAH[®]の事例を紹介する。

2.1.3.1 IBRANCE[®] 56)

一般名	Palbociclib
効能・効果	男性のエストロゲン受容体（ER）陽性、HER2 陰性の局所進行または転移性乳癌
承認形態等	適応追加
データソース	IQVIA claims data、Flatiron Health EHR、Pfizer global safety DB
承認年（国）	2019 年（米国）

IBRANCE[®]は CDK4/6 阻害剤である。エストロゲン受容体陽性、HER2 受容体陰性の閉経後女性進行乳癌に対する内分泌療法との併用療法として、2015 年に FDA で初めて承認され、2019 年に 3 つの DB による後ろ向き観察研究の結果をメインエビデンスとして、進行男性乳癌に対する適応を取得した。本事例で使用された 3 つの DB の特徴および収集した情報は以下の通りである。

- 1) IQVIA claims data : IQVIA 社が保有する保険請求 DB。アロマターゼ阻害薬またはフルベストラントと IBRANCE[®]を併用している患者と、IBRANCE[®]を併用していない患者の数、治療ライン、治療継続期間の評価に使用。
- 2) Flatiron Health EHR : Flatiron 社が保有する EHR 由来の DB。患者の背景情報、奏効割合および治療継続期間、並びに事前に定めた注目すべき有害事象の評価に使用。
- 3) Pfizer global safety database : Pfizer 社が自社保有する安全性管理 DB。IBRANCE[®]が投与された男性乳癌患者の全般的な安全性評価に使用。

IBRANCE[®]が RWE により適応を取得できた理由としては、男性乳癌の患者数が限られていることと、閉経後の女性乳癌に対する IBRANCE[®]のエビデンスがすでに確立していること、男性乳癌の疾患背景が明らかになっており、閉経後女性乳癌と同様の治療に対する有効性が期待されていたことが挙げられる。

男性乳癌は乳癌患者全体の 1%未満であり、大規模な RCT は実施困難である。そのため、男性

乳癌に対する治療エビデンスは乏しく、実臨床では閉経後の女性乳癌に準じた治療が行われている。IBRANCE®を含む CDK4/6 阻害薬は National Comprehensive Cancer Network ガイドラインにおいて閉経後女性乳癌に対する一次治療として推奨されており、男性乳癌に対しても有効性が期待されていた。

2.1.3.2 KYMRIA®⁵⁷⁾

一般名	Tisagenlecleucel
効能・効果	25 歳以下の小児または若年成人における移植後再発または 2 回目以降の再発または難治性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病
承認形態等	新有効成分
データソース	レジストリ
承認年（国）	2018 年（欧州）

KYMRIA®は 2018 年に EMA で承認された CAR-T 細胞療法である。患者由来の T 細胞を改変して癌細胞への攻撃性を高めることで難治性の癌を治療する新しい治療法であり、欧州では①25 歳以下の小児または若年成人における再発または難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病、および②成人における再発性または難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の適応が認められている。

本薬剤は EU において PRIME (priority medicines) に指定されており、迅速審査対象品目 (accelerated assessment) として審査開始から 9 か月後に承認を取得した。これは条件付き承認であり、「再発または難治性 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病」の適応については、3 歳以下の市販後の安全性および有効性等を評価するレジストリを活用した観察研究の実施が義務付けられている。

2.2 国内における承認申請の事例

2.2.1 外部対照

本項では、国内で承認された薬剤で、外部データを評価に用いた事例を紹介する。

2.2.1.1 ノバスタン®・スロンノン®⁵⁸⁾

一般名	アルガトロバン水和物
効能・効果	ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II 型および HIT2 型における経皮的インターベンション施行時の血液凝固防止

承認形態等	適応追加
データソース	医療記録（治験参加施設において、同選択基準を満たし、かつ抗トロンビン薬を使用しなかった症例をレトロスペクティブに収集、海外）
承認年（国）	2011年（日本）

ノバスタン®・スロンノン®は選択的抗トロンビン薬であり、1990年に「慢性動脈閉塞症（パージャー病・閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善」の適応にて承認されている。海外では2000年に米国において「ヘパリン起因性血小板減少症（以下、HIT）における血栓症の予防および治療」で承認されたのを始め、その他の国でもHIT治療剤として使用されている。国内においてもその必要性が高く、医師主導治験が実施された。また、HITに係わる効能・効果については2004年に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

国内医師主導治験は非盲検非対照で実施され（目標被験者数：10～30例）、1500例以上の被験者がスクリーニングされたが、HIT発症率が想定より低かったことから8例の登録に留まった。この国内試験の結果とヒストリカルコントロール群に対しての有用性が示された海外2試験の成績は矛盾するものではないと判断されること、および公表論文等の結果も踏まえて適応追加を取得している。

2.2.1.2 プログラフ®カプセル⁵⁹⁾

一般名	タクロリムス水和物
効能・効果	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎
承認形態等	適応追加
データソース	文献（日本人）
承認年（国）	2013年（日本）

プログラフ®カプセルは放線菌が産生するマクロライド構造を有する免疫抑制剤であり、1993年に「肝移植における拒絶反応の抑制」を適応として承認されて以降、順次適応が追加されている。膠原病の一種の多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は希少疾患であり、国内外でプログラフ®とステロイドの併用による治療が試みられ、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の呼吸機能改善、救命効果等が示唆された。この報告を踏まえ、2007年より医師主導治験が実施された。

非盲検非対照下でプログラフ®とステロイド剤併用時の有効性および安全性を検討し、外部対照としてステロイド剤単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集したヒストリカルコント

ロール群を設定し、マッチングを行ったうえで比較する計画であった。しかしながら、ヒストリカルコントロール群が 5 例に留まったことから、選択基準および除外基準を変更して被験者の追加集積を行う計画に変更したが、追加集積例数も 11 例に留まったことから、比較は困難と判断された。ヒストリカルコントロール群のデータが集まらなかったことから、公表されている文献 5 報のデータと比較することで臨床的有用性を確認し、承認を取得した。

2.2.1.3 ストレンジック®⁶⁰⁾

一般名	アスホターゼアルファ（遺伝子組換え）製剤
効能・効果	低ホスファターゼ症
承認形態等	新有効成分
データソース	1) レジストリ（Shriner’s Hospitals for Children (St. Louis, Missouri)で維持管理されている小児低ホスファターゼ症患者の自然歴 DB から選択、海外） 2) EHR（過去に遡って自然経過に関するデータを収集、海外 7 か国）
承認年（国）	2015 年（日本）、2015 年（欧州）、2015 年（米国）

ストレンジック®皮下注は融合タンパク質製剤であり、希少疾病用医薬品に指定されている。承認申請時には、カットオフ日時点で実施中または終了した 7 本の臨床試験（2 本の延長試験を含む）および 1 本のレトロスペクティブ自然経過観察試験のデータが評価資料に含まれていた。評価資料のうち、海外臨床試験では 13 例を対象に非盲検試験が実施され、約 170 例の低ホスファターゼ症患者の自然歴 DB から一定の基準を満たした 16 例が既存対照群として提出された。

また、レトロスペクティブ自然経過観察試験は、カナダ、ドイツ、スペイン、スイス、オーストラリア、台湾、米国の 7 か国 12 施設、48 例で実施され、重症周産期型／乳児型低ホスファターゼ症患者を対象として低ホスファターゼ症の病因、症状範囲および臨床的進行に関する追加情報を収集しており、外部対照として利用されている。

2.2.2 公知申請

欧米等では使用が認められているが国内では承認されていない医薬品および適応症に対し、十分な科学的根拠があり「医学薬学上の公知」と認められた場合、臨床試験の全部または一部を新たに行うことなく承認申請することが、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」⁶¹⁾にて認められている。公知申請の枠組みでは、レジストリデータなどを利用した適応追加や用法用量の変更がすでに複数行われており、「公知」という考え方は RWE と馴染みやすい。ここでは、2 つの事例を紹介する。

2.2.2.1 ソル・メドロール®静注用⁶²⁾

一般名	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
効能・効果	多発性硬化症の急性増悪
承認形態等	適応追加
RWD 活用方法	使用実態調査結果を申請データに活用
データソース	日本神経学会の使用実態調査結果
承認年（国）	2013年（日本）

ソル・メドロール®静注用は、公知申請により「多発性硬化症の急性増悪」の適応が追加された。これは日本神経学会の使用実態調査結果が申請データとして評価された。

2.2.2.2 リウマトレックス®⁶³⁾

一般名	メトトレキサート
効能・効果	関節リウマチ
承認形態等	新用量
RWD 活用方法	安全性データの一つとして活用
データソース	レジストリ（REAL）
承認年（国）	2011年（日本）

リウマトレックス®は、2011年の公知申請により、関節リウマチに対する用量の上限が8 mg/週から16 mg/週に引き上げられた。その際に安全性データの一つとして、東京医科歯科大学が中心となったレジストリ（REAL）のデータが活用された。

参考文献

- 44) 厚生労働省医薬局審査管理課長. ICH-E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題. 2001-02-27. [<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0016.html>] (accessed February 2020)
- 45) Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel M, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68(2):99-109.
- 46) Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatrics*. 2006; 148(5):671-76.

-
- 47) McKesson Specialty Health. Real-World Evidence: Leveraging Electronic Health Records to Improve Patient Outcomes. White paper. 2017-09. [<https://www.mckesson.com/documents/manufacturers/real-world-evidence-and-ehr-patient-outcomes/>] (accessed February 2020)
 - 48) Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10):1374-85.
 - 49) Food and Drug Administration. SUMMARY REVIEW (BRINEURA®). 2017-04-26. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000SumR.pdf] (accessed February 2020)
 - 50) Food and Drug Administration. MULTI-DISCIPLINE REVIEW (XPOVIO®). 2019-07-02. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212306Orig1s000MultidisciplineR.pdf] (accessed February 2020)
 - 51) Food and Drug Administration. MULTI-DISCIPLINE REVIEW (BALVERSA®). 2019-04-11. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212018Orig1s000MultidisciplineR.pdf] (accessed February 2020)
 - 52) Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med.* 2016;375(5):454-63.
 - 53) Johnson & Johnson. LANDMARK SCHIZOPHRENIA DATA THAT BRINGS HOPE IN BREAKING THE CYCLE OF HOSPITALIZATION AND INCARCERATION RECEIVES FDA APPROVAL FOR INCLUSION IN INVEGA SUSTENNA® (paliperidone palmitate) LABEL. 2018-01-03. [<https://www.jnj.com/media-center/press-releases/landmark-schizophrenia-data-that-brings-hope-in-breaking-the-cycle-of-hospitalization-and-incarceration-receives-fda-approval-for-inclusion-in-invega-sustenna-paliperidone-palmitate-label>] (accessed February 2020)
 - 54) Alphs L, Mao L, Lynn Starr H, Benson C. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 170(2-3): 259-64.
 - 55) 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 2015 年度タスクフォース 3. データベース研究入門. 2015. [<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/rwd.html>] (accessed February 2020)
 - 56) Cynthia HB, Jack M, Michelle Y, Matthew JC, Sindy K, Jaclyn D, et al. Real-world evidence of male breast cancer (BC) patients treated with palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET). 2019. [<https://meetinglibrary.asco.org/record/176918/abstract>] (accessed February 2020)
 - 57) European Medicines Agency. Assessment report (KYMRIAH®). 2018-6-28. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf] (accessed February 2020)
 - 58) 医薬品医療機器総合機構. ノバスタン®、スロンノン®審査報告書. 2011-04-19. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100089/400315000_21700AMZ00221_A100_1.pdf] (accessed April 2020)
 - 59) 医薬品医療機器総合機構. プログラフ®カプセル申請資料概要. 2013. [<http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300087/index.html>] (accessed February 2020)
 - 60) 医薬品医療機器総合機構. ストレンジック®申請資料概要. 2015. [<http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20150721001/index.html>] (accessed February 2020)
 - 61) 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 厚生省医薬安全局審査管理課長. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 1999-02-01. [<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf>] (accessed February 2020)
 - 62) 藤本陽子. 実例から振り返る未承認薬が承認されるまでの道筋. *神経治療.* 2018; 35(6): S179.
 - 63) 酒井良子. レジストリとその利活用 その2. *社会薬学.* 2019; 38(1): 32-4.

3 リアルワールドデータを活用した予防医療への取り組み

3.1 欧米の予防医療へのリアルワールドデータ活用の取り組み

3.1.1 PREVENT CLOT Study[2017年4月～実施中]²⁴⁾

PREVENT CLOT Study は、重篤な骨折後の血栓予防に低分子ヘパリンとアスピリンのどちらが優れているかを比較する Pragmatic Clinical Trial である。ガイドラインでは、特定の骨折や他の重篤な傷害に対する治療後、血栓予防のために抗凝固薬を投与することが推奨されているが、重篤な骨折患者に対して、低分子ヘパリンとアスピリンのどちらが血栓予防に有用かはわかっていない。そのため、この試験では、投与3ヵ月後の死亡、臨床的に重要な肺塞栓症、合併症を評価している。

3.1.2 Diabetes Prevention With Lifestyle Intervention and Metformin Escalation (LIME) [2018年7月～実施中]²⁵⁾

Diabetes Prevention With Lifestyle Intervention and Metformin Escalation は、カリブ系の高リスク糖尿病予備軍に対して、メトホルミン投与とライフスタイル介入による糖尿病発症率を評価する Pragmatic Clinical Trial である。試験責任（分担）医師は、HbA1c が改善しない、又は病的な肥満を有する高リスク糖尿病予備軍に対して、Diabetes Community Lifestyle Improvement Program⁶⁴⁾の試験実施計画書に準じてメトホルミンを漸増投与し、1年後のHbA1c の変化量を評価している。

3.1.3 RELIANCE Study[2020年3月開始予定]²⁶⁾

RELIANCE Study は、Roflumilast 又は Azithromycin の長期服用による、重篤な慢性閉塞性肺疾患の予防効果を評価する Pragmatic Clinical Trial である。主要評価項目（あらゆる原因による再入院あるいは死亡）と副次評価項目（患者から報告される有害事象と治療継続）の評価を、Medicare とリンクさせて評価する計画になっている。

3.2 国内の予防医療へのリアルワールドデータ活用の取り組み

3.2.1 データヘルス改革²⁷⁾

世界に先駆けて超高齢社会に直面する日本では、医療費の高騰への対応や社会保障制度の持続可能性の確保に向けた施策の実施が急務である。その解決の重要な糸口の1つとしてデータヘルス改革が位置づけられ、国民の健康確保のための医療情報 DB 活用推進に向けて種々の政策が政府主導で進められている。2020年度までに、データヘルス改革の基盤を構築した上で、がんゲノム、データヘルス分析、Personal Health Record・健康スコアリングなどの8つのサービスの提供を目指している。

3.2.2 東北メディカル・メガバンク²⁸⁾

東北メディカル・メガバンク機構は、未来型医療を築いて震災復興に取り組むことを目的に設置された。機構は、東日本大震災の被災地の地域医療再建と健康支援に取り組みながら、医療情報とゲノム情報を複合させたバイオバンク構築を行っている。そして、構築するバイオバンクの情報とその解析結果に基づく新しい医療の創出を通じて、被災した東北地区への医療人の求心力向上、産学連携の促進、関連分野の雇用創出、そして被災地区の医療復興を成し遂げることを目指している。

地域住民を対象とした長期にわたる健康調査事業、生体試料および医療情報等を統合したバイオバンクを構築・運用・解析するバイオバンク事業、東北大学病院、東北大学医学系研究科とともに地域と大学を結ぶ循環型医師支援システムの構築、医療情報の ICT 化といった事業を現在進めている。

バイオバンク事業では、長期健康調査として、総計 15 万人にのぼる住民を対象とし、遺伝情報と共に、長期にわたって健康情報を追跡している。地域住民コホート調査 (8 万人) と三世代コホート調査 (7 万人) の二つのコホート調査を通じて、生活習慣と環境がどのように疾病罹患と関連するかを調査している。

参考文献

64) A Randomized Trial of Diabetes Prevention Through Lifestyle Change in India (D-CLIP).

[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283308?term=D-CLIP&draw=1&rank=1>] (accessed February 2020)

4 リアルワールドデータを活用した承認申請の事例一覧表

RWD を活用した承認申請の事例の一覧表を纏めたので、参考情報として活用されたい。

なお、データソースに関して、参考文献に明記されていないものは医療記録と記載しており、紙カルテなどに基づいていると想定している。

製品名（一般名）	適応症	承認取得者	規制地域	承認年	承認形態	活用方法/ データソース	RWD 活用の詳細
UCEPHAN® ^{65,66} (Sodium benzoate and sodium phenylacetate)	Urea cycle disorder	B BRAUN	米国	1987	新有効成分	外部対照群/ 文献	FDA's approval (1987) was based on a multicenter, open label, nonrandomized study of patients treated with UCEPHAN® compared with untreated historical controls.
ANTIZOL® ^{65,66} (Fomepizole)	Methanol or ethylene glycol poisoning	PAR PHARM INC	米国	1997	新有効成分	外部対照群/ 医療記録	FDA's approval (1997) was based on two open label, uncontrolled studies with historical control dating back to 1946 collected from chart reviews.
REFLUDAN® ^{65,66} (Lepirudin)	Heparin-induced thrombocytopenia	Hoechst Marion Roussel	米国	1998	新有効成分	外部対照群/ 医療記録	FDA's approval (1998) was based on two nonrandomized, open label, multicenter trials using historical control comparator group from chart review.
FABRAZYME® ⁶⁷ (Agalsidase beta)	Fabry disease	Genzyme	米国	2003	新有効成分	観察研究/ レジストリ	Genzyme commits to performing additional analyses of the data obtained in the registry of patients with Fabry disease being treated with Agalsidase beta that was established to obtain long-term clinical status information. Additional analyses of the registry data are to be performed for the purpose of establishing the clinical benefit of Fabrazyme on progression of renal disease and other end-organ disease endpoints in patients with Fabry disease.
MYOZYME® ^{45,46,65,66,68,69,70} (Alglucosidase alfa)	Pompe disease	Genzyme	米国	2006	新有効成分	外部対照群/ 医療記録	Approval of MYOZYME® (2006) was based on an international, multicenter, open label, nonrandomized study of patients treated with MYOZYME® compared with historical control group of untreated patients.
		Genzyme	EU	2006	新有効成分	外部対照群/ 医療記録	同上
		ジェンザイム・ジャパン	日本	2007	新有効成分	外部対照群/ 医療記録	レトロスペクティブ病歴研究（米国）と比較。
CARBAGLU® ^{65,66,69,70} (Carglumic acid)	Hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency	Orphan Europe R&R Registrations	米国	2010	適応追加	外部対照群/ 医療記録	FDA's approval (2010) was supported by retrospective chart review of nonrandomized, unblinded case series of patients compared with historical control group.

製品名（一般名）	適応症	承認取得者	規制地域	承認年	承認形態	活用方法/ データソース	RWD 活用の詳細
LUMIZYME ⁷⁰⁾ (Alglucosidase alfa)	Pompe disease	Genzyme	米国	2010	新有効成分	その他/ レジストリ	FDA's approval of LUMIZYME [®] (2010) was partly supported by clinical outcomes data from the Pompe registry, which was set up as a PMC for the MYOZYME [®] approval.
ノバスタン [®] / スロンノン [®] (アルガトロバン水和物) ^{58,68)}	ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) II型および HIT2 型における経皮的インターベンション施行時の血液凝固防止	田辺三菱/ 第一三共	日本	2011	適応追加	外部対照群/ 医療記録	治験参加施設において、同選択基準を満たし、かつ抗トロンビン薬を使用しなかった症例をレトロスペクティブに収集。
VORAXAZE ^{® 65,66,69,70)} (Glucarpidase)	Methotrexate toxicity	Pfizer	米国	2012	新有効成分	外部対照群/ 臨床試験データ	FDA's approval (2012) was based on a single arm, open label, expanded access protocol. Also, given that methotrexate excretion curves are well characterized, that data can serve as a historical control.
プログラフ ^{® 59,68)} (タクロリムス水和物)	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	アステラス	日本	2013	適応追加	外部対照群/ 文献	ステロイド剤単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集（結果的に公表文献等との比較となった）。
VIMIZIM ^{® 71,72)} (Elosulfase afa)	Morquio A syndrome	BioMarin Pharmaceutical	米国	2014	新有効成分	外部対照群/ 前向き観察研究データ	RWE helped provide an external control arm (Natural History Study).
			EU	2014	新有効成分	外部対照群/ 前向き観察研究データ	RWE helped provide an external control arm (Natural History Study).
MYALEPT ^{® 70,73)} (Metreleptin)	Congenital or acquired generalized lipodystrophy	Amylin Pharmaceuticals	米国	2014	新有効成分	外部対照群/ 臨床研究データ	NIH protocol and treatment IND patient data
BLINCYTO ^{® 65,69,70)} (Blinatumomab)	Acute lymphoblastic leukemia	Amgen	米国	2014	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	Study was a retrospective non-interventional cohort study of historical treatment and outcome data from MRD-positive subjects with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor ALL who had achieved complete haematological remission through receiving standard-of-care treatment according to national study protocols. The study population was assembled from patient databases of ALL study groups in Europe and Russia that included MRD testing in their protocols.

製品名（一般名）	適応症	承認取得者	規制地域	承認年	承認形態	活用方法/ データソース	RWD 活用の詳細
			EU	2015	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	同上
STRENSIQ® ^{60,68,74} (Asfotase alfa)	Hypophosphatasia	アレクシオン ンファーマ	日本	2015	新有効成分	外部対照群/ EHR、レジストリ	自然経過観察試験（米国）の選択基準を満たす 16 名を既存対象群とした
		Alexion Europe	EU	2015	新有効成分	外部対照群/ EHR、レジストリ	Untreated historical controls were used for evaluating selected endpoints in studies ENB-002-08/ENB003-08, ENB-010-10, and ENB-006-09.
		Alexion Pharmaceutic als	米国	2015	新有効成分	外部対照群/ EHR、レジストリ	This was an international, multicenter, retrospective natural history study of patients with severe perinatal- and infantile-onset HPP. This study served as the non-concurrent historical control group for the pooled efficacy analyses for infantile-onset patients enrolled in ENB-002-08/ENB-003-08 and ENB-010-10.
CHOLBAM® ^{65,69,70} (Cholic acid)	Bile acid synthesis disorders	Asklepion Pharmaceutic als	米国	2015	新有効成分	外部対照群/ 文献	FDA's approval (2015) was supported by retrospective chart review of patients in an open label, single arm expanded access protocol. A retrospective literature review was done to construct a historical control.
VISTOGARD® ^{65,66,69,70} (Uridine Triacetate)	5-fluorouracil overdose	Wellstat Therapeutics	米国	2015	新有効成分	外部対照群/ 文献	FDA's approval (2015) was based on two single arm, open label expanded access trial of patients treated with VISTOGARD® compared with retrospective historical case reports.
RAXONE® ⁷⁵ (Idebenone)	Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)	Santhera Pharmaceutic als	EU	2015	新有効成分	外部対照群/ 医療記録、文献	The Applicant gathered data in form of a historical case record survey (CRS, SNT-IR-006) and made reference to the published literature (Carelli et al., 2011; Mashima et al., 2000; etc) as Synthetic control Arm.
PROVAYBLUE® ^{65,69,70} (Methylene blue)	Methemoglobinemia	Provepharm	米国	2016	適応追加	観察研究/ 医療記録、文献	FDA's approval (2016) was based on patients identified by retrospective chart review or literature search.
ZALMOXIS® ⁶⁹ (Allogeneic T cells)	Hematopoietic stem cell transplantation with high - risk hematological malignancies	MolMed SpA	EU	2016	条件付き承認	外部対照群/ レジストリ	For this approval, a control group was collected from the European transplant registry based on the same criteria used in the control group of an ongoing Phase III trial and a specific sets of matching parameters.

製品名（一般名）	適応症	承認取得者	規制地域	承認年	承認形態	活用方法/ データソース	RWD 活用の詳細
EXONDYS 51® ⁶⁹⁾ (Eteplirsen)	Duchenne muscular dystrophy	Sarepta Therapeutics	米国	2016	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	The Accelerated approval was based on matching and comparison of eteplirsen arm with historic control arm from the Italian DMD Registry database.
BAVENCIO® ^{47,65,69,70)} (Avelumab)	Merkel cell carcinoma	Merck KGaA	EU	2017	条件付き承認	外部対照群/ EHR、レジストリ	These approvals were based on findings from a single-arm, open-label, Phase II study, JAVELIN Merkel 200. Historical controls that met the enrollment criteria were identified using McKesson's iKnowMed electronic healthcare records and a German patient registry, and were used as a benchmark to characterize the natural history of the disease.
		Pfizer	米国	2017	新有効成分	外部対照群/ EHR、文献	Matched historical controls from retrospective electronic health record review, supported by literature review including a retrospective case series.
BRINEURA® ^{49,65,69,70)} (Cerliponase alfa)	Tripeptidyl peptidase 1 deficiency (or Infantile batten disease)	BioMarin Pharmaceutical	EU	2017	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	The original natural history analysis included 78 patients from cohorts in Hamburg, Germany (n=29) and at Weill Cornell Medical College (WCMC) in New York, USA (n=49) and was started prior to the initiation of the treatment study.
			米国	2017	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	FDA's approval (2017) was based on nonrandomized, single arm dose escalation clinical study in pediatric patients compared with untreated patients from a historical control cohort.
YESCARTA® ⁶⁹⁾ (Axicabtagene ciloleucel)	Diffuse large B-cell lymphoma	Gilead, Kite	米国	2017	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	External Comparators (RW Benchmark).
			EU	2018	新有効成分	外部対照群/ 文献	The data set comprised 636 subjects identified from a total pooled population of 861 subjects with refractory aggressive B-cell NHL from 2 randomized clinical trials and 3 academic center databases, who correspond to the ZUMA-1 population.
KALYDECO® ^{65,69,70)} (Ivacaftor)	Cystic fibrosis	Vertex Pharmaceuticals	米国	2017	適応追加	観察研究/ レジストリ	FDA's expansion of indication (2017) from 10-33 CFTR gene mutations was in part based on the postmarketing registry data.

製品名（一般名）	適応症	承認取得者	規制地域	承認年	承認形態	活用方法/ データソース	RWD 活用の詳細
TEPADINA [®] 69,76) (Thiotepa)	Pediatric class 3 beta-thalassemia	Amneal	米国	2017	新有効成分	観察研究/ 医療記録	The pivotal study supporting this application was “A retrospective, non-interventional, observational study in class 3 thalassemia major patients undergoing bone marrow transplantation following myeloablative conditioning treatment preceded by cytoreduction/ immunosuppression” based on clinical records at the two clinical sites.
SOLIRIS [®] 69) (Eculizumab)	Paroxysmalparoxysmal nocturnal hParoxysmal Nocturnal aemoglobinuria (PNH)	Alexion	EU	2017	新有効成分	観察研究/ レジストリ	Given the need to further collection of information of most important identified risks, and the need to complement global and long-term safety data, the safety registry has been included as an additional pharmacovigilance activity.
LUTATHERA [®] 65,69,70) (Lutetium Lu 177 dotatate)	Gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors	Novartis	EU	2017	新有効成分	その他/ Expanded access program	Expanded access protocol data enabled a broader indication than the trial submitted in the new drug application. Expanded access protocol was based on data from 1,214 patients with somatostatin receptor-positive tumors, including GEP-NETS, who received LUTATHERA [®] at a single site in the Netherlands.
			米国	2018	新有効成分	その他/ Expanded access program	LUTATHERA [®] 's approval was supported by two studies. One was a RCT with 229 patients. The second study was based on data from a single-arm, open-label study of 1,214 patients with somatostatin receptor-positive tumors, including GEP-NETS, who received LUTATHERA [®] at a single site in the Netherlands.
OMEGAVEN [®] 65,69,70) (Fish oil triglycerides)	Parenteral nutrition-associated cholestasis in pediatrics	Fresenius Kabi	米国	2018	新有効成分	外部対照群/ 医療記録	FDA's approval (2018) was based on two open label, single center clinical trials in patients treated with OMEGAVEN [®] compared with historical control patients who received a soybean oil-based lipid emulsion.

製品名（一般名）	適応症	承認取得者	規制地域	承認年	承認形態	活用方法/ データソース	RWD 活用の詳細
KYMRIAH® ^{57,57)} (Tisagenlecleucel)	Relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Novartis	EU	2018	新有効成分	外部対照群/ レジストリ	The pivotal phase 2 study in DLBCL is an open-label, multicentre, single arm study in adult patients with r/r DLBCL. As this was a single arm study, the efficacy results of the study are compared with three historical data sets.
	Relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Novartis	EU	2018	新有効成分	観察研究/ レジストリ	The company must carry out several studies including observational study based on registry to obtain more information on KYMRIAH® including its safety and effectiveness in the long term and in B-cell ALL patients under 3 years of age.
INVEGA SUSTENNA® ^{53,69)} (Paliperidone Palmitate)	Schizophrenia	Janssen	米国	2018	ラベリング へのデータ 追加	その他/ Pragmatic clinical trial	Data were added to the previously approved FDA label (January 2018) for this long-acting form of INVEGA®, indicated for the treatment of schizophrenia, on the basis of a randomized, open-label, pragmatic clinical trial.
IBRANCE® ^{56,65,69)} (Palbociclib)	Breast cancer	Pfizer	米国	2019	適応追加	観察研究/ EHR、クレーム、 安全性自発報告 DB	FDA's expanded indication (2019) includes male patients based on additional supportive data from postmarketing reports and EHRs to characterize use in male patients with breast cancer.
XPOVIO® ^{50,77)} (Selinexor)	Relapsed or refractory multiple myeloma	Karyopharm Therapeutics	米国	2019	新有効成分	外部対照群/ EHR	FDA concluded that the evidence generated from the RWD analysis was not adequate to provide context or comparison for the overall survival observed in the Clinical Trial patients.
BALVERSA® ^{51,77)} (Erdafitinib)	Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC)	Janssen	米国	2019	新有効成分	外部対照群/ EHR	Given the analysis results observed and data limitations, no definitive conclusion can be made about the prognostic or predictive impact of FGFR alterations in patients with metastatic urothelial cancer from RWE.
ROZLYTREK® ^{77,78)} (Entrectinib)	ROS1-positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	Genentech	米国	2019	新有効成分	外部対照群/ EHR	Given limitations, the study conclusions are overstated and not adequately supported by the RWE data.

参考文献

- 65) Ramamoorthy, A, Huang, SM. What Does It Take to Transform Real-World Data Into Real-World Evidence?. Clin. Pharmacol. Ther. 2019; 106: 10-18.
- 66) David Martin. Real World Data Use in the U.S. FDA Perspective. 2018-11-20. [<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/temaarangement-om-big-data-og-medicin/~media/1053CAFEB7B3413CBDDD3B6D10E07810.ashx>] (accessed February 2020)
- 67) Food and Drug Administration. Postmarketing Commitments Database File. [<https://www.fda.gov/media/71024/download>] (accessed February 2020)
- 68) 堀 明子. レギュラトリーサイエンスの観点から 第5回筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク ワークショップ. 2016-07-30. [<https://www.pmda.go.jp/files/000213538.pdf>] (accessed February 2020)
- 69) Elodie Baumfeld Andre, Robert Reynolds, Patrick Caubel, Laurent Azoulay, Nancy A. Dreyer. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019; 1-12.
- 70) Pink Sheet Pharma Intelligence/ informa. How Real-World Evidence Is Playing Out In The Real World. [<https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/sitecore/shell/~media/informa-shop-window/pharma/2019/files/pdf/how-rwe-is-playing-out-in-the-real-world-webinar-slides.pdf>] (accessed February 2020)
- 71) Food and Drug Administration. MEDICAL REVIEW(S) (VIMIZIM®). 2013-05-16. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000MedR.pdf] (accessed February 2020)
- 72) European Medicines Agency. Assessment report (VIMIZIM®). 2014-02-20. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vimizim-epar-public-assessment-report_en.pdf] (accessed February 2020)
- 73) Food and Drug Administration. MEDICAL REVIEW(S) (MYALEPT®). 2013-05-02. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125390Orig1s000MedR.pdf] (accessed February 2020)
- 74) Food and Drug Administration. MEDICAL REVIEW(S) (STRENSIQ®). 2015-04-16. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125513Orig1s000MedR.pdf] (accessed February 2020)
- 75) European Medicines Agency. Assessment report (RAXONE®). 2015-06-25. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf] (accessed February 2020)
- 76) Food and Drug Administration. MEDICAL REVIEW(S) (TEPADINA®). 2016-08-31. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208264Orig1s000MedR.pdf] (accessed February 2020)
- 77) Ilker O. Learnings from three FDA decisions on external control arm submissions in oncology. 2019-11-21. [<https://www.action.com/post/learnings-from-three-fda-decisions-on-eca-submissions-in-oncology>] (accessed February 2020)
- 78) Food and Drug Administration. OTHER REVIEW(S) (ROZLYTREK®). 2019-04-04. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000OtherR.pdf] (accessed February 2020)

臨床評価部会 2019年度 タスクフォース 2

資料作成者

ファイザー株式会社	東郷 香苗	(リーダー)
エーザイ株式会社	大道寺 香澄	(サブリーダー)
杏林製薬株式会社	前田 章太郎	(サブリーダー)
○ 田辺三菱製薬株式会社	石井 学	(サブリーダー)
アッヴィ合同会社	浅部 伸一	
MSD 株式会社	岸下 奈津子	(~2020年3月)
協和キリン株式会社	野村 一暢	
グラク・ミスクリン株式会社	俵 陵輔	
○ 株式会社三和化学研究所	中澤 徹	
千寿製薬株式会社	岩田 彩奈	(~2019年10月)
○ 大正製薬株式会社	島崎 聡立	
大日本住友製薬株式会社	松井 智均	(~2020年1月)
鳥居薬品株式会社	長谷川 輝	(~2020年3月)
○ 日本イーライリリー株式会社	吉澤 健一	
○ 日本化薬株式会社	田中 真衣	
○ 日本バーリンガー・インゲルハ임株式会社	阪本 亘	
ノバルティス ファーマ株式会社	三森 信幸	
株式会社ヤクルト本社	小林 慎吾	
○ ヤンセンファーマ株式会社	大手 辰哉	

○ : 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
前部会長	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
担当		
副部会長 (前推進委員)	田畑 智之	E Aファーマ株式会社
政策委員 (前副部会長)	今井 康彦	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
推進委員	實 雅昭	バイエル薬品株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会菊地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。