

既存の国内リアルワールドデータを 医薬品開発にどこまで活用できるか

2019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	検討を行った国内 RWD.....	3
2.1	株式会社 JMDC.....	3
2.2	メディカル・データ・ビジョン (MDV) 株式会社.....	4
2.3	一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構 (HCEI) / リアルワールドデータ株式会社 (RWD 社).....	6
2.4	株式会社クロエ.....	7
2.5	SCRUM-Japan.....	9
3	医薬品開発における RWD 利活用.....	12
3.1	開発戦略立案の効率化.....	12
3.1.1	概略.....	12
3.1.2	国内 RWD での実現性評価.....	15
3.1.3	考察.....	17
3.2	臨床試験デザインの最適化.....	19
3.2.1	概略.....	19
3.2.2	海外事例.....	20
3.2.3	国内 RWD での実現性評価.....	22
3.2.4	考察.....	28
3.3	RWD を活用した臨床試験.....	30
3.3.1	概略.....	30
3.3.2	海外事例.....	31
3.3.3	国内 RWD での実現性評価.....	33
3.3.4	考察.....	37
3.4	ヒストリカルコントロールとしての活用.....	40
3.4.1	概略.....	40
3.4.2	海外事例.....	40
3.4.3	国内 RWD での実現性評価.....	41
3.4.4	考察.....	43
4	おわりに.....	45

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）	備考
製薬協	—	日本製薬工業協会	—
本タスク フォース	—	臨床評価部会 2018年度タスクフォ ース 2	—
AD	Alzheimer's Disease	アルツハイマー病	—
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	—	—
AF	Atrial Fibrillation	心房細動	—
AI	Artificial Intelligence	人工知能	—
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ	—
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	—
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ	—
BD	Big Data	ビッグデータ	—
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数	—
CIN	Clinical Innovation Network	クリニカル・イノベーション・ネット ワーク	—
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影	—
CTDS	Clinical Trial Data Sharing	個別被験者データを共有する取り組 み	—
CYP	Cytochrome P450	シトクロムP450	—
DBP	Diastolic Blood Pressure	拡張期血圧	—
DB	Database	データベース	—
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群分類別包括評価	—
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	—	—
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations	—	—
EHR4CR	Electronic Health Records for Clinical Research	—	欧州
EU	European Union	欧州連合	—
FDA	Food and Drug Administration	—	米国
GPSP	Good Post-Marketing Study Practice	医薬品製造販売後調査・試験の実施 の基準	—
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c	—
HDL	High-Density Lipoprotein	高比重リポたんぱく質	—
HTA	Health Technology Assessment	医療技術評価	—

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）	備考
ICD	International Classification of Diseases	国際疾病分類	—
ID	Identifier	識別子	—
IMI	Innovative Medicines Initiative	革新的医薬品イニシアチブ	欧州
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering	国際製薬技術協会	—
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research	国際医薬経済・アウトカム研究学会	—
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポたんぱく質	—
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率	—
MBDD	Model-Based Drug Development	—	—
MCI	Mild Cognitive Impairment	軽度認知障害	—
MID-NET	Medical Information Database Network	—	—
MPI	Memory Performance Index	認知機能指数	—
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像	—
NBDC	National Bioscience Database Center	—	—
NCD	Non-Communicable Disease	非感染性疾患	—
NDB	National Database	レセプト情報・特定健診等情報データベース	—
NGS	Next Generation Sequencer	次世代シーケンサー	—
NIH	National Institutes of Health	—	米国
NPO	Nonprofit Organization	非営利団体	—
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	非ステロイド性抗炎症薬	—
PCI	Percutaneous Coronary Intervention	経皮的冠動脈形成術	—
PCT	Pragmatic Clinical Trial	実際の臨床試験	—
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構	—
PRCT	Pragmatic Randomized Controlled Trial	—	—
PRO	Patient Reported Outcome	患者報告アウトカム	—
QOL	Quality of Life	生活の質	—
RCT	Randomized Controlled Trial	無作為化比較試験	—
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	—	—

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）	備考
RRCT	Registry-Based Randomized Clinical Trial	—	—
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	—
SBP	Systolic Blood Pressure	収縮期血圧	—
SCAAR	Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry	—	—
SMO	Site Management Organization	治験施設支援機関	—
SNS	Social Networking Service	—	—
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction	ST上昇型心筋梗塞	—
TIA	Transient Ischemic Attack	一過性脳虚血発作	—
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction	—	—
γ -GTP	Gamma-Glutamyl Transpeptidase	γ グルタミルトランスペプチダーゼ	—

1 はじめに

世界に先駆けて超高齢社会に直面する本邦では、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」¹⁾が位置づけられ、国民の健康確保のための医療情報データベース（以下、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。医薬品開発においても効率化に向けた医療情報DB利活用に期待が寄せられている。

医療情報DBの利活用を実現するために、関係省庁をはじめアカデミアやIT企業、製薬企業等、産官学全体で実現性のある方策を検討し、実行に移していく必要がある。想定される方策としては、バイオバンク、疾患レジストリ、診療報酬明細書（以下、レセプト）等を併せ有するビッグデータ・プラットフォームを構築し、患者リクルートや試験デザインの最適化、予後・予測バイオマーカーの探索、ヒストリカルコントロール等に活用することなどが考えられる。また、各プラットフォームのデータサイエンスと機械学習技術に関する理解・知識等の習得及びエキスパート人材育成を目的として、医療情報DB活用実装に向けた体制を構築する必要がある。

「製薬協 産業ビジョン2025」においても、ビジョン1「先進創薬で次世代医療を牽引する～P4+1医療への貢献～」の実現に向けた戦略のポイントとして「医療データベースの構築と創薬応用に向けた協力と働きかけ」を掲げており、創薬応用のための医療情報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²⁾。これを踏まえ、製薬協臨床評価部会では、2017年度にタスクフォースを立ち上げ、治験・臨床研究における医療ビッグデータ（以下、BD）利活用の可能性と課題、解決策について検討を行った³⁾。2017年度の検討結果を基に、2018年度は国内医薬品開発におけるBD/リアルワールドデータ（以下、RWD）の活用促進やリテラシー向上を目標に本タスクフォースを立ち上げ、その活動の一つとして、RWDの医薬品開発への利活用の可能性と課題をより具体的に検討することとした。

RWDの医薬品開発での活用度が高い場面としては、開発戦略立案の効率化、臨床試験デザインの最適化、RWDを活用した臨床試験及びヒストリカルコントロールとしての活用などがある。しかし、我が国の医療情報DBの構築・利活用は、欧米に比して後れており⁴⁾、このままでは医薬品分野の国際競争力低下や医療の質の国際的格差が危惧されるため、業界が主体となって「活用方法」を検討・共有し、着実に医療情報DBの活用を進めて行く必要がある。一方で、国内に利用可能な医療情報DBが増えているにも関わらず、製薬企業が十分に利活用できていない現状もある。そこで、本報告書では、製薬企業のDB活用促進を目的とし、海外での事例等を基に、同等のことが国内のRWDを活用して実現できるのか、という視点で評価・考察を行った。

なお、本報告書ではRWDをISPOR-ISPEタスクフォースによる、無作為化比較試験以外の日常診療下で生成されるデータと定義する⁵⁾。リアルワールドエビデンス（以下、RWE）は、

RWD から様々な研究・解析手法を適用して導き出されたエビデンスとする。医療情報 DB は、GPSP 省令第 2 条第 2 項に規定される「一定の期間において収集される診療録その他の診療に関する記録、診療報酬請求書、疾病登録等に関する情報の集合物であって、それらの情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したもの」とする⁹⁾。治験ボランティア DB は、医療機関での検診結果と生活習慣、行動や嗜好を自己申告に基づき取得したものであり、厳密には日常診療下で生成されたデータではないが、本報告書では広義の RWD として取り扱うこととする。本報告書で扱う DB の用語の定義を図 1-1 に示す。

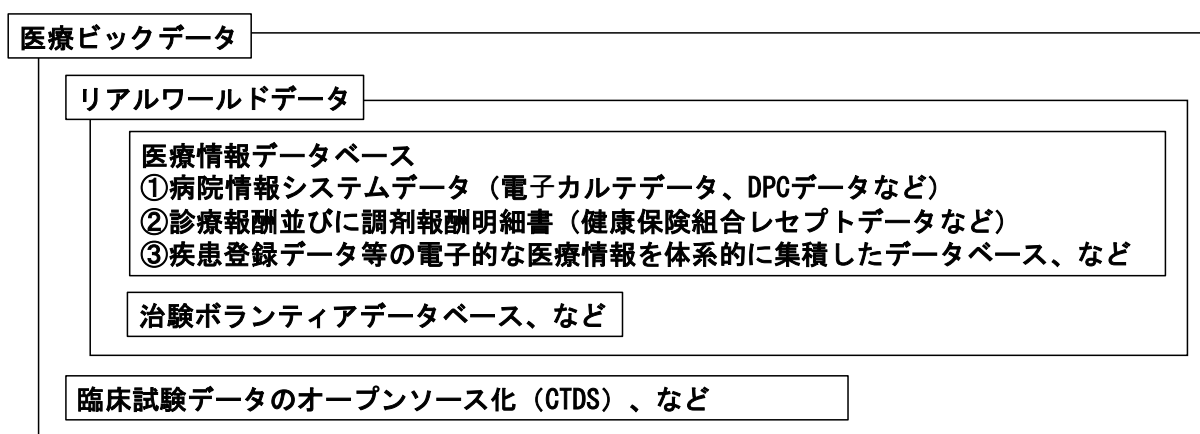


図 1-1 データベースに関する用語の定義

参考文献

- 1) 厚生労働省社会保険診療報酬支払基金国民健康保険中央会. 国民の健康確保のためのビッグデータ活用推進に関するデータヘルス改革推進計画. 2017-07-04. [<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000170006.pdf>] (accessed February 2019)
- 2) 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 2019)
- 3) 東郷 香苗, 川松 真也, 木口 亮, 今井 康彦. 医薬品開発におけるリアルワールドデータ活用への期待 —製薬企業の視点より—. 薬剤疫学. 2019; 24(1): 19-30.
- 4) OECD. OECD 医療の質レビュー 日本 スタンダードの引き上げ 評価と提言. 2014-11-05 [http://www.oecd.org/els/health-systems/ReviewofHealthCareQualityJAPAN_ExecutiveSummary.pdf] (accessed February 2019)
- 5) Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, et al. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017; 26: 1033-9.
- 6) 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 2019)

2 検討を行った国内 RWD

本タスクフォースでは医薬品開発における RWD の活用場面として、開発戦略立案の効率化、臨床試験デザインの最適化、RWD を活用した臨床試験及びヒストリカルコントロールとしての活用の 4 つを扱った。本検討に使用した国内 RWD を表 2-1 に示す⁷⁾。RWD の選定に当たっては、各事例を実際かつ多面的に評価できるように、民間企業が利用可能で、かつ可能な限り多様なデータソースとなるように留意した。具体的には、データソースとして、保険者のレセプト由来、医療機関の診断群分類別包括評価 (Diagnosis Procedure Combination、以下、DPC) データ・レセプト由来、医療機関の電子カルテ由来、治験ボランティア DB 由来及び疾患レジストリ由来などに区分して、様々なデータソース由来の RWD が最低 1 つ含まれることを目指し、協力を得られた 5 つの RWD を用いて検討を行った。

各 RWD による医薬品開発の活用場面における実現性の評価ならびに考察は、RWD の一次利用目的のデータ収集時の背景情報や、二次利用として利用可能なデータの構造定義書等に基づいて、活用に必要なデータの有無という視点で実施した。今回の検討では、対象となる患者数の評価は実施していないこと及び各 RWD は個人情報保護法⁸⁾を遵守してデータが収集・利用されているという前提で評価していることに留意されたい。

各 RWD の特徴を以下に述べる。

2.1 株式会社 JMDC

レセプトには、患者が保険医療機関で受けた診療行為 (検査、処置、投薬など)、保険調剤薬局で処方された医薬品などの詳細な情報が記録されている。JMDC 社の DB は、企業の健康保険組合のレセプト上のこれらの情報を標準化し、匿名加工情報として DB 化している。登録患者数は約 560 万人 (2018 年 12 月時点) となっている。

主なレセプトの種類には、医療機関から発行される医科レセプト、調剤薬局から発行される調剤レセプト、歯科から発行される歯科レセプトなどがある。医科レセプトはさらに外来時に発行される医科入院外レセプト、入院時に発行される医科入院レセプト、急性期病院で用いる DPC レセプトに分類される。JMDC の保険者由来の DB では、そのうち医科レセプト及び調剤レセプトをデータ化している。(図 2-1 参照)

保険者由来の DB の最大の特徴は、患者の初診から種々の治療の工程 (Patient Journey) を追跡できる点である。加入者は健康保険組合が変わらない限り、複数の病院を転院しても、保険償還の対象になる医療行為に関してはレセプトに全てのデータが集約されるため、追跡性が非常に高い。ただし、原資料が企業の健康保険組合のレセプトのため、65 歳以上の高齢者情報は少なく、75 歳以上は後期高齢者医療制度に含まれるため、75 歳以上の情報がないという制約がある。また、診療時に行われた臨床検査の実施の有無は把握できるが、臨床検査値は含まれていない。

診療時の臨床検査値の情報を入手することはできないが、JMDC社のDBにはレセプトデータの他に、約140万人の同一保険者における健康診断のデータ（労働安全衛生法に基づく一般健診データ及び高齢者の医療の確保に関する法律に基づく特定健診データ）も含まれており、レセプトデータと健康診断データは、一意の加入者IDで連結されている。利用可能な健診項目は、身体計測（BMI、腹囲）、診察（既往歴、自覚症状、他覚症状）、血圧、生化学検査（中性脂肪、HDL、LDLなど）、血糖検査（空腹時血糖、HbA1cなど）、尿検査（尿糖、尿蛋白）、生理学検査（心電図、眼底検査など）、血液学検査（ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、赤血球数）、問診票（喫煙、食習慣、飲酒、睡眠など）と多岐にわたっており、これらの情報をもとに臨床試験で用いられるような評価項目を定義して分析に活かすことも可能である。さらに、健康保険組合の加入者台帳情報も保有しているため、健常人を含む一般集団での有病割合や発症等の検討が可能である⁹⁾。

なお、JMDC社は医療機関由来のDBも保有するが、今回の検討の対象としていない。

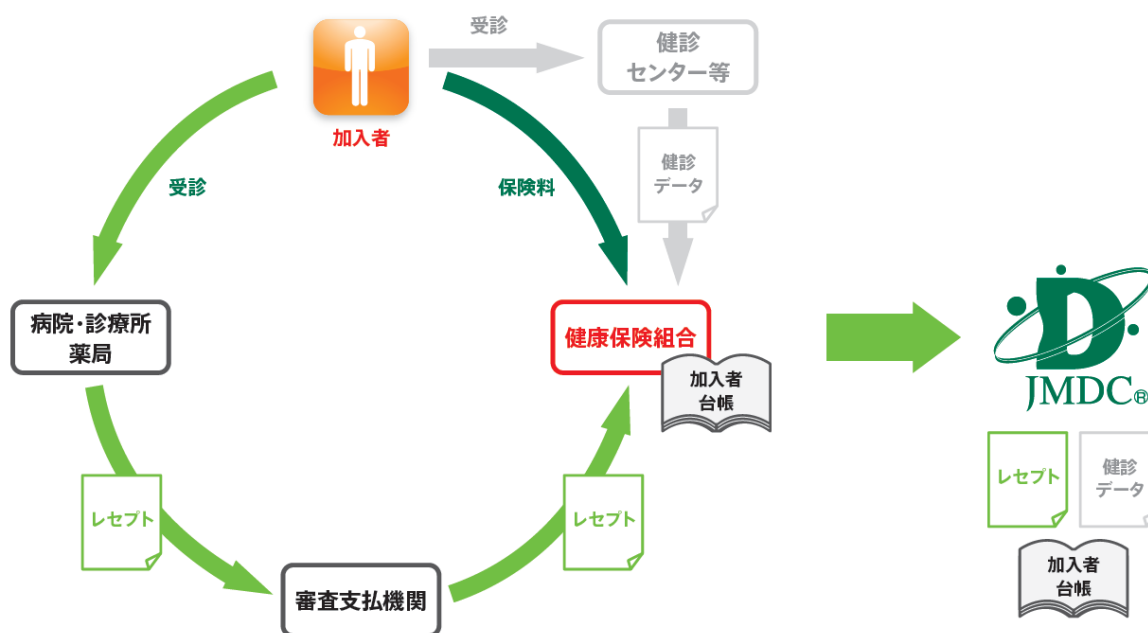


図 2-1 レセプトの流れ¹⁰⁾

2.2 メディカル・データ・ビジョン (MDV) 株式会社

MDV社のDBは、急性期入院医療のDPC制度に参加している病院（以下、DPC病院）由来のDBである。DPC制度は、閣議決定に基づき2003年に導入された、急性期入院医療を対象とした診療報酬の包括評価制度である。入院期間中に医療資源を最も投入した「傷病名」と、入院期間中に提供される手術、処置、化学療法などの「診療行為」の組み合わせにより、患者群が分類されている。現在2,658の診断群分類が設定されており、このうち、1,875分類について、均質性が担保されていると考えられたことから、1日当たりの包括点数が設定されており、入院医療

費の請求に利用されている。DPC データは病院単位という制限があるものの、医科レセプトデータよりも多くの情報量を持つ¹¹⁾。

MDV 社は DPC 病院へ経営支援システムを提供しており、導入施設数は約 800 施設である。また、利用許諾を得た病院の DPC データや医療会計データをもとに、民間企業に薬剤処方実態や疾患規模実態の把握など、安全性・疫学分野を支援するデータ利活用サービスを提供している（図 2-2 参照）。

二次利用目的で提供される匿名加工情報の DB は、DPC 病院の診療及び検査値情報（一部施設）等を含んでおり、対象病院数が 374 施設、後期高齢者を含む登録患者数が約 2,557 万人の DB である（2018 年 12 月時点）。がん拠点 187 施設（国指定 110 施設/ 都道府県指定 77 施設）を含み、DPC 病院総数の 22%をカバーしており、全保険種類（社会保険/国民健康保険/後期高齢者）のレセプトデータを持っている（2018 年 12 月時点）。DPC 情報には、診断名、使用された薬剤、周術期の情報などが含まれており、急性期疾患の症例数が豊富である。MDV 社の DB には、豊富な高齢者層データ（65 歳以上の割合は 34.7%）が含まれており、高齢者特有の疾病についても分析可能である。

主なデータ項目としては、患者情報（性別、年齢など）、薬剤（処方年月日、一般名、薬剤名、処方量、処方日数など）、診療行為（受診年月日、診療行為名、受診診療科など）、疾患（診断年月日、受診年月、傷病名、ICD10 コードなど）である。また、入院患者と外来患者の割合は約 2 : 8 であり、入院/外来ともに全てのデータは日単位で所持しており、入退院情報（DPC データ様式 1 ファイル）から身長、体重、腫瘍ステージなどの情報を基にした分析や、38 施設から提供を受けている血液検査値（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、クレアチニン、尿素窒素、AST/ALT、 γ -GTP、腫瘍マーカーなど）を用いた分析も可能である。当該月より 2 ヶ月前のデータ分析が可能というタイムリーなデータ更新が行われている¹²⁾。

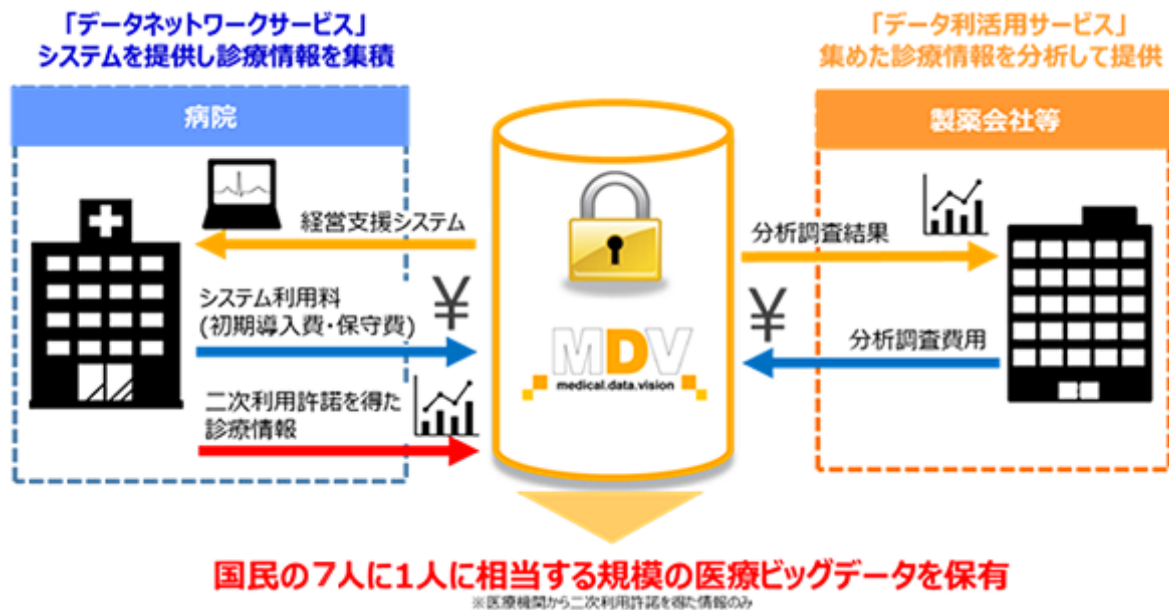


図 2-2 事業概要 ¹³⁾

2.3 一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構（HCEI） /

リアルワールドデータ株式会社（RWD 社）

HCEI は、全国自治体と連携した母子保健、学校健診などの健診 DB や、全国の医療機関と連携した電子カルテ由来の診療情報を中心とした医療情報 DB を構築し、ライフコースデータの基盤整備を行っている ¹⁴⁾。HCEI の医療情報 DB は、2019 年 2 月時点で、病院と診療所の両方を含む 161 医療機関から得られた登録患者数 約 2,000 万人規模の患者数となっている（図 2-3 参照）。連携医療機関として、急性期及び慢性期、民間病院及び公的病院という、いわゆる急慢公民のすべての施設を網羅しているため、DPC を中心とした DB と比較してより日本の医療の現状（リアルワールド）を的確に反映しているという点や、医事系のデータと異なり医学的な評価や研究に適しているという点を特徴として有する。

本 DB には、以下のデータが含まれる。

- ①医療機関における電子カルテ（病名、薬剤情報、検査結果、オーダーリング、診療科）データ
- ②レセプトデータ
- ③DPC データ

[現在、病理データを開発整備中]

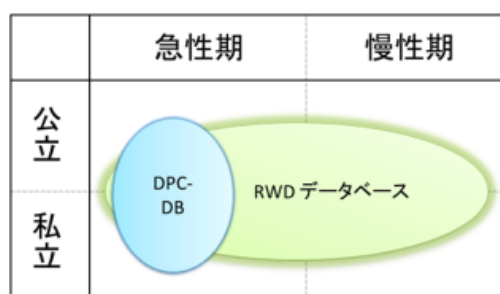
血算、生化学（肝機能、腎機能など）、各種バイオマーカー等の検査値を網羅的に取得し格納しているため、特に、薬剤や治療の効果を測定するためのアウトカム研究、また電子カルテ情報と別途 QOL/PRO 情報を取得することで実施可能となる費用対効果算定などの医療技術評価

(Health technology assessment : 以下、HTA) に有用と考えられる。また、市販後安全性評価のための製造販売後 DB 調査としての利用も製薬企業に提供しており、バリデーション研究も開始している。

その他、データの利活用ができる人材育成も急務であることから、サンプルデータを用いた解析セミナーも開催しており、医療 DB のインフラ整備とその利活用に向けた取り組みを引き続き行っていくことが計画されている。

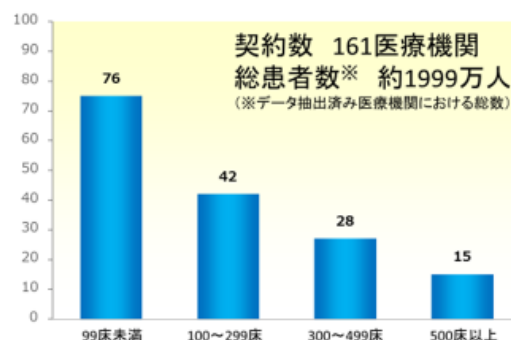
RWD 社は、①20 を超える電子カルテベンダからのデータ抽出技術、②匿名加工処理技術、③標準化処理技術、という強みを活かし、HCEI からの委託を受けて DB 構築の技術支援を行っている¹⁵⁾。2017 年度からは学会が行っているレジストリの構築支援も開始し、現場の入力負担を省き、既存のシステムには格納できていないデータの収集の支援も試みている。市販後安全性評価だけでなく治験における DB の利活用についても今後取り組んでいく予定であり、2019 年は参加医療機関と連携して様々な疾患・イベント定義のバリデーション研究を行っていくことが計画されている。

連携医療機関の属性



© RealWorldData, Co., Ltd.

連携医療機関の規模別施設数



© RealWorldData, Co., Ltd.

図 2-3 連携医療機関の属性と規模別施設数

2.4 株式会社クロエ

クロエ社は、臨床試験の被験者リクルートメント関連事業、サイトサポート関連事業、マーケティング関連事業等を展開している。被験者リクルートメント関連事業では、約 80 万人と日本最大の治験ボランティア DB 「生活向上 WEB (<https://www.seikatsu-kojo.jp/>)」を運営しており、インターネット・新聞・折り込み広告、イベントなどの手段を用いて、症例登録を支援している (図 2-4 参照)。「生活向上 WEB」は、治験・臨床試験情報や患者調査、健康食品・コスメのモニターなど様々な情報を提供している。「生活向上 WEB」を通して年間 約 1 万人が治験・臨床試験などに参加し、直近では変形性関節症及び慢性腰痛症の国際共同治験において日本国内症例数の 3 割以上を登録している。また、最近、患者中心主義 (Patient Centricity) が重視される中、

治験・臨床試験の設計、ヘルスケアアプリの開発や広告表現の評価などに、「生活向上 WEB」に登録されている患者の声を活かしていく試みを行っている。さらに、このノウハウをもとに臨床試験の最適ナリクルートメントを実施し、プロトコルに合致した被験者を集め、試験終了までの一連の活動をサポートしている。また、その他にもがん情報サイト「オンコロ」を活用したがん領域専門の被験者募集サービス、希少疾患情報サイトと SNS 機能を実装した日本初の希少疾患情報サイト「RareS.」を活用した被験者募集サービスなども展開している。

クロエ社の DB は、一般市民から同意を取得した上で被験者リクルートメントへの活用のためのデータを本人から収集しているため、クロエ社を通して該当被験者へのコンタクトが可能である。被験者の一次スクリーニングに必要な主要な臨床検査値、血圧・脈拍などのデータは構造化されている。また、Web アンケートの回答結果、治験・臨床試験への参加履歴（期間・疾患・適否等）、その他にも現病/既往の治療開始日と終了日、薬剤の使用状況などのデータを所持しているという特徴がある¹⁶⁾。データの更新頻度は特に定まっておらず、患者が自身で入力することが基本であるが、臨床検査値については検査結果を FAX 等でクロエ社に送付し、クロエ社で代行入力する場合や、「生活向上 WEB」が提供する「健康検査」のサービスを利用した場合は、提携施設から伝送された結果を自動で取り込む場合がある。



図 2-4 DB への情報登録と被験者紹介の流れ

2.5 SCRUM-Japan

SCRUM-Japan は、2013 年に開始した希少肺がんの遺伝子スクリーニングネットワーク「LC-SCRUM-Japan」と、翌 14 年に開始した大腸がんの遺伝子スクリーニングネットワーク「GI-SCREEN-Japan」が統合してできた、日本初の産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクトである。複数の遺伝子異常（希少フラクション）を同時に検出できる次世代シーケンサー（以下、NGS）を用いたマルチプレックス解析により、希少頻度の遺伝子異常を有するがん患者を見つけ出し、遺伝子解析の結果に基づいた有効な治療薬・治験薬を届けること、及びマルチプレックス診断薬を臨床応用することを目的としている。現在、全国約 260 の医療機関と 17 の製薬企業が参加し、肺・消化器がん合計で約 1 万例が登録され、世界でも有数の遺伝子スクリーニングプラットフォームを構築している。なお、SCRUM-Japan には遺伝子検査結果の他に、患者背景（性別、年齢、診断名、原発部位、組織型等）、放射線療法・手術、化学療法（治療レジメン等）、転帰（最終生存確認日、死亡日、死因）、提出検体情報が含まれる。これまでに SCRUM-Japan プラットフォームを利用した希少フラクションを対象とする新薬の治験が 42 試験登録されており、うち 12 試験は医師主導治験として全国の拠点病院を中心に展開されている。また、NGS パネルによる遺伝子検査結果と臨床情報を全国の医療機関と参加企業に共有するシステムが構築されており、わが国のがん新薬開発の促進に大きく貢献している。さらに、2018 年 1 月より血液でがん遺伝子異常を解析する最先端の遺伝子パネル検査（リキッドバイオプシー）による大規模スクリーニングも開始し、生検検体の採取と比較してより侵襲の少ないリキッドバイオプシーの結果を基にした最適な治験への登録も開始されている（図 2-5 参照）¹⁷⁾。

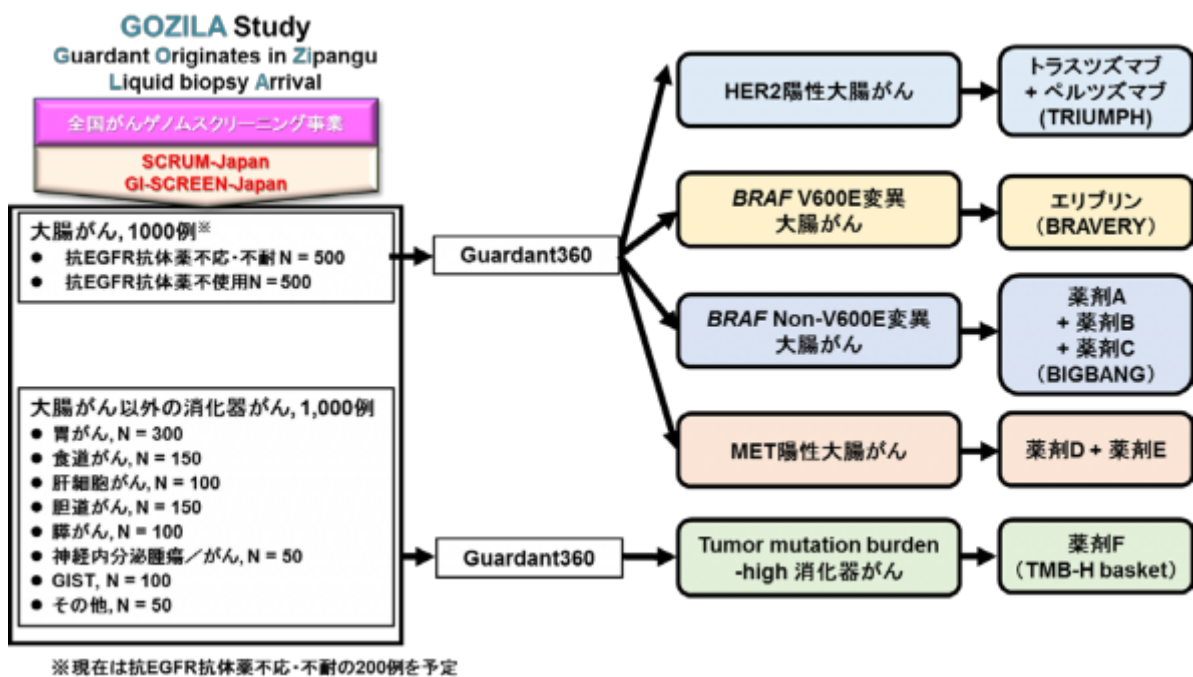


図 2-5 今後の研究について（予定）¹⁸⁾

参考文献

- 7) 日本薬剤疫学. 日本で薬剤疫学研究に利用可能なデータベース. 2018-12-19.
[http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.PDF] (accessed February 2019)
- 8) 個人情報の保護に関する法律（平成 30 年法律第 80 号）. [http://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=415AC0000000057] (accessed February 2019)
- 9) 株式会社 JMDC. [<https://www.jmdc.co.jp/>] (accessed February 2019)
- 10) 株式会社 JMDC. JMDC Claims Database マスタ定義とデータ概要 Vol.12（保険者データ）. 株式会社 JMDC; 2018.
- 11) 厚生労働省. DPC 制度の概要と基本的な考え方. 2010-10-26.
[<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000uytu-att/2r9852000000uyyr.pdf>] (accessed February 2019)
- 12) メディカル・データ・ビジョン株式会社. [<https://www.mdv.co.jp/>] (accessed February 2019)
- 13) メディカル・データ・ビジョン株式会社. 事業概要・成長戦略.
[<https://www.mdv.co.jp/about/business.html>] (accessed February 2019)
- 14) 一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構. [<http://www.hcei.or.jp>] (accessed February 2019)
- 15) リアルワールドデータ株式会社. [https://rwdata.co.jp/work_industry.html] (accessed February 2019)
- 16) 株式会社クロエ. [<https://www.croee.com/>] (accessed February 2019)
- 17) 国立がん研究センター東病院, SCRUM-Japan. [<http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/>] (accessed February 2019)
- 18) 国立がん研究センター東病院, SCRUM-Japan. SCRUM-Japan GI-SCREEN. 73 種の遺伝子異常を血液で解析 リキッドバイオプシーを用いた個別化医療の実現を目指す. 2018-03-13.
[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2018/0313/index.html] (accessed February 2019)

表 2-1 検討した国内 RWD 一覧

	JMDC	MDV	HCEI/RWD	クロエ	SCRUM-Japan
DB の概略	複数の健康保険加入者（全数）をデータソースとする DB	全国 374 の急性期医療機関を対象とした、入院、外来の診療 DB	急性期及び慢性期、民間病院及び公的病院の電子カルテや DPC、レセプト等の医療情報を統合した DB	治験ボランティア DB	日本初の産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト
調査年月日	2018 年 12 月	2018 年 12 月	2019 年 2 月	2018 年 12 月	2018 年 7 月
登録患者数	560 万人（累積加入者数）	2557 万人	1999 万人	80 万人	1 万人
データ収集開始年	2005 年	2008 年	2003 年	2005 年	2013 年
データソース：					
レセプト	○	○	○	—	—
DPC データ	—	○	○	—	—
電子カルテ	—	—	○	—	—
一次収集データ	—	—	—	○	○
年齢（又は生年月）	○（生年月）	○ （100 歳以上は 100 と表記）	○（生年）	○	○
性別	○	○	○	○	○
身長	—	△（退院時サマリ由来）	△（退院時サマリ由来）	○	—
体重	△（BMI：健診由来）	△（退院時サマリ由来）	△（退院時サマリ由来）	○	—
飲酒の有無	△（健診由来）	—	—	○	—
喫煙の有無	△（健診由来）	△（退院時サマリ由来）	△（退院時サマリ由来）	○	△（肺癌のみ）
閉経の有無	—	—	—	○	—
入院・外来	○	○	○	—	—
診断名（現病）	○	○	○	○	○
診断名（既往）	○	○	○	○	—
診断名（コード）	○	○	○	—	—
処方/投与情報	○	○	○	○	△（化学療法レジメンのみ）
処方/投与情報（コード）	○	○	○	—	—
診療行為	○	○	○	—	△（放射線療法のみ）
臨床検査値	△（健診由来）	△（一部施設のみ）	○	○	○
検査結果（臨床検査値以外）	△（心電図、眼底検査など：健診由来）	△（退院時サマリ由来）	△（退院時サマリ由来）	○（MPI スコア、眼圧）	—
遺伝子検査結果	—	—	—	—	○
診療開始日	○	○	○	—	△（研究登録日）
入院日	○	○	○	—	—
退院日	○	○（月のみ）	○	—	—
死亡日	△（レセプト、加入者台帳由来）	△（退院時サマリ由来）	△（退院時サマリ、電子カルテ由来）	—	○

*本表は、参考文献及び各 RWD 保有者より提供を受けた構造定義書等の情報に基づいて作成した。

3 医薬品開発における RWD 利活用

本章では、開発戦略立案の効率化、臨床試験デザイン的最適化、RWD を活用した臨床試験及びヒストリカルコントロールとしての活用の各場面において、海外等の事例を参考に、国内 RWD の利活用の実現性について評価した。なお、本調査・検討は公開情報及び国内 RWD 保有者からの情報を基に、2018 年 6 月から 2019 年 1 月に実施した。

3.1 開発戦略立案の効率化

3.1.1 概略

RWD を用いた開発戦略立案の効率化の概略を以下に述べる。

適応症やメディカルニーズの検討

レセプトやカルテ情報等の RWD を使って、ターゲットとする疾患の患者数や上市した際の売上高等の市場性を予測することができる。また、先行類薬が存在する場合には、患者背景（疾患、年齢、性別、合併症等）や併用薬、好まれる剤型等を調べることで、新たな配合剤や新剤型の検討に繋げることが期待される。さらに、治療薬が十分でない領域など、アンメットメディカルニーズの把握も可能となる。

Model-Based Drug Development

医薬品の開発には、長い年月と莫大な費用及び多くの被験者の協力が必要となるため、試験実施前に行う予測モデルに基づくシミュレーションが、近年注目されている（Model-Based Drug Development：以下、MBDD）^{19,20,21)}。MBDD の特徴は、開発過程における蓄積情報、他剤や病態に関する情報などを用いてモデルを構築し、モデルを用いたシミュレーションで得られた結果を、開発期間予測、試験デザイン、試験規模（症例数）、次相への移行の意思決定などに役立てるということにある。最適なモデルを構築し、シミュレーションを実施する際に、共変量の分布に RWD を活用することで、臨床に即したより精度の高い予測が行える可能性がある。また、小児への適応拡大においても、身体的及び倫理的側面から、成人データの小児集団への外挿として MBDD は有用と考えられる^{22,23)}。MBDD の理論的背景や具体的な適応事例等については、製薬協統計・DM 部会から公表されている「新医薬品開発戦略 新たなナレッジマネジメントの潮流（Model-Based Drug Development 解説）」を参照されたい²⁴⁾。

バイオマーカーを用いたエンドポイント／対象集団の特定

1998 年 11 月 30 日に施行された ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」にて、代替変数（Surrogate Variable）は「臨床的効果を直接測定することが実際的でない場合に、効果の間接的な測定値を示す変数」と定義されている²⁵⁾。これまでの臨床試験では生存の有無や QOL を

代表とする真のエンドポイントを評価項目として用いることが推奨されてきた。しかし、バイタルサインや生化学検査、血液検査、腫瘍マーカー等の測定値や画像データと真のエンドポイントとの関連性を解析することにより、簡便且つ低侵襲で測定できるバイオマーカーが明らかになれば、それらを代替エンドポイントとして用いることで、臨床試験の効率的な実施及び新規治療薬開発促進に繋がることが期待される。一方で、そのようなバイオマーカーを企業単独で確立することは困難で、研究機関と複数の民間企業が協力する必要がある。

海外における、疾患進行とバイオマーカー/画像データとの関連性を、RWD を用いて評価した取り組みとして、Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative（以下、ADNI）が存在する²⁶⁾。ADNI はアルツハイマー病（以下、AD）の診断や疾患進行の評価に有用なバイオマーカーや画像評価基準の確立を目的に、NIH と企業からの資金提供を受け 2003 年に米国で開始された大規模多施設臨床観察研究である。AD の臨床ステージの推移とバイオマーカーとの関係の模式図を以下に示す（図 3-1）。

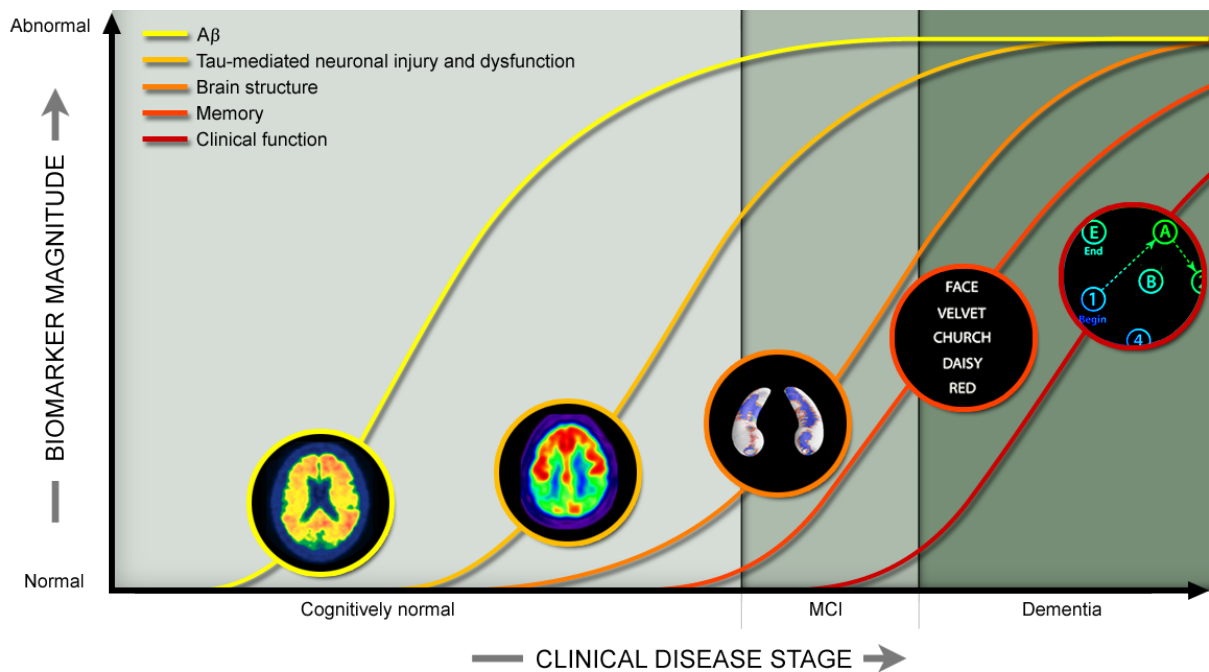


図 3-1 AD のステージ推移とバイオマーカーとの関係
(ADNI HP から引用²⁶⁾)

ADNI は標準化されたプロトコルにて実施され、これまでに 3つのコホート (cognitively normal、mild cognitive impairment : MCI、mild AD dementia) 合計で 2000 例以上が評価を受けている。ADNI では AD の発症予測に有用なバイオマーカーを、RWD 環境下にて研究しており、研究者は科学研究/教育/臨床研究計画目的で、データにアクセス可能である。本邦においても、米国 ADNI と同一のプロトコルを用いた J-ADNI が実施され、2014 年 3 月までに 537 例の観察が終了した。得られたデータは包括的に解析され、米国 ADNI との比較が行われた²⁷⁾。なお、J-ADNI のデータは NBDC

(National Bioscience Database Center) ヒト DB に公開されている²⁸⁾。

J-ADNI とは別の本邦におけるバイオマーカーの利活用として、第二章で述べた SCRUM-Japan が、遺伝子情報や治療情報、生存情報を収集し、希少頻度の遺伝子異常をもつ患者を特定し、有効な治療法の提供に繋げている。また、同じく国立がん研究センターにおいて全がん種を対象とした NGS パネル検査 (TOP-GEAR プロジェクト) を実施しており、この中の希少がんを対象に、MASTER KEY (Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers: Knowledge database Establishing registry) プロジェクトが 2017 年 7 月に発足した²⁹⁾。MASTER KEY プロジェクトは、希少がん患者の遺伝子情報や診療情報、予後データなどを網羅的に収集し、研究の基礎データとなる大規模な DB を構築するレジストリ研究と、がん種を限定せずに特定のバイオマーカーを有する患者集団に対して、そのバイオマーカーに適した薬剤を用いる新しい手法 (バスケット型デザイン) の臨床試験実施の、2 つの取り組みから成る。SCRUM-Japan、TOP-GEAR プロジェクト及び MASTER KEY プロジェクトの関係性は以下の通りである (図 3-2)。

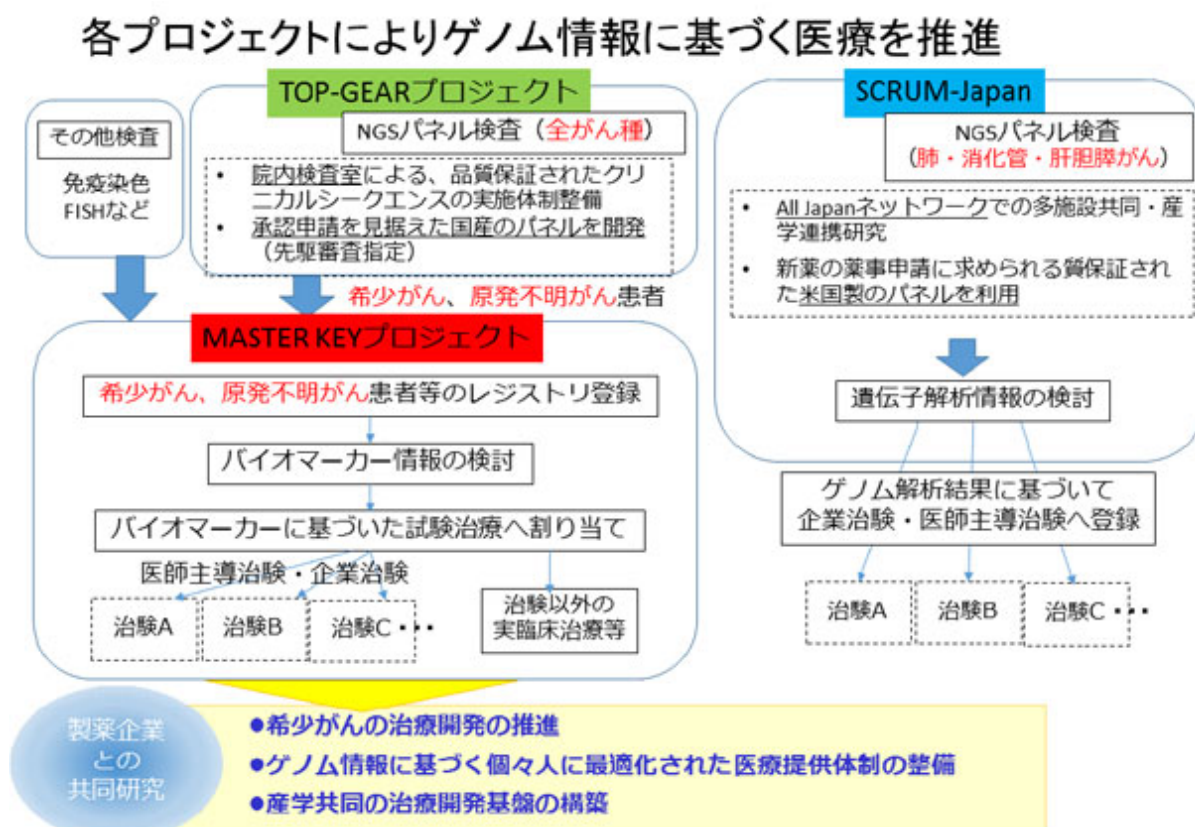


図 3-2 SCRUM-Japan, TOP-GEAR プロジェクト、MASTER KEY プロジェクトの関係性 (国立がん研究センター発表資料より抜粋)²⁹⁾

公知申請 (適応外使用) への活用

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及び適応症に対し、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、臨床試験の全部又は一部を新たに

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」³⁰⁾にて認められている。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、未承認薬・適応外薬検討会議）において開発要望が挙げられた薬剤において、公知申請への妥当性が確認されるが、特に希少疾患や小児への医薬品開発は、開発コストや治験実施の困難さから、公知申請に対するニーズは高い。

適応外使用は本邦では保険償還の問題があるため、レセプトで正確に把握することは困難だが、海外での使用実態や本邦でのカルテ情報等の DB を活用して、エビデンスを収集することで、薬事・食品衛生審議会における早期の事前評価については早期の承認取得に役立つ可能性がある。なお、2014年6月17日に策定された「先駆けパッケージ戦略」にて、未承認薬・適応外薬検討会議の対象を、一定の要件を満たす欧米等未承認薬にまで拡大し、国内での実用化を加速する「未承認薬迅速実用化スキーム」が示された³¹⁾。将来的には、公知申請を含む未承認薬迅速実用化スキームの中で医療情報 DB からのエビデンスをより一層活用し、迅速承認とエビデンスの両立に役立たせることが重要と考える。

医療技術評価

費用対効果評価などの HTA を実施するにおいて、RWD は実臨床を反映した重要な情報と考えられる。EU と EFPIA による官民パートナーシップとして進められている、IMI のコンソーシアムである GETREAL³²⁾は、主な EU 各国の薬剤経済分析における RWD の使用状況を調査し、疾病の発症率や有病率などの疫学データや医療費等の算出など、費用対効果評価への RWD 使用が容認されていたと報告している³³⁾。

本邦においても 2016 年 4 月から費用対効果評価の試行的導入が開始されている。選定された対象品目について、製造販売業者は、分析ガイドラインに基づき分析を実施し、分析方法、条件及び分析結果を提出するよう求められている。なお、試行的導入の際には、評価結果は価格算定に用いないとされている³⁴⁾。分析の際の費用の取り扱いとして、医療技術費のみならず外来・入院費用や検査費用、また経時的費用も考慮する必要があるため、レセプトやカルテ情報等の RWD を活用することにより、これらの費用を算出することができる。

本格導入については、2020 年 4 月からの開始が決定しており、2019 年 2 月 20 日に開催された中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会・薬価専門部会・保険医療材料専門部会合同部会（第 17 回）³⁵⁾にて、骨子（案）及び分析ガイドライン（改訂案）が示された。本格導入に向けて、今後さらなる検討が望まれる。

3.1.2 国内 RWD での実現性評価

上述の開発戦略立案の効率化と各種 RWD における実現性を評価した結果を表 3-1 に示す。なお、適応症の検討については、傷病名や薬剤処方から市場性が把握可能か、適応外使用について

はレセプト以外のデータが利用可能か、との観点から評価を実施した。

表 3-1 開発戦略立案の効率化 評価結果概要

RWD 名称 (RWD 分類)	適応症の検討	MBDD	バイオマーカーを用いたエンドポイント/対象集団の特定	適応外使用 (公知申請)	医療技術評価
JMDC (保険者由来のレセプト)	○ 感度分析にて信頼性・妥当性を高めることで利用可能	○	×	×	○
MDV (病院由来のレセプト/DPC)	○ 感度分析にて信頼性・妥当性を高めることで利用可能	○	×	×	○
HCEI/RWD (電子カルテ)	○	○	○	○	○
クロエ (ボランティア)	×	○	×	×	○ 補足データとして利用できる可能性あり
SCRUM-Japan (がんレジストリ)	○ 肺・消化器がんの遺伝子検討においては利用可能	○ 肺・消化器がんにおいては利用可能	○ 肺・消化器がんにおいては利用可能	○ 肺・消化器がんにおいては利用可能	○ 補足データとして利用できる可能性あり

○：利用可能、×：利用不可

JMDC や MDV のようなレセプト DB には、日常診療下での治療が反映されるため、MBDD や HTA に用いるためのデータ収集に非常に有用である。一方で、レセプトは保険償還目的で作成されるため、レセプト上の傷病名と臨床現場での治療目的が必ずしも一致しない可能性があり、適応外使用の正確な把握は難しい。その意味では、適応症の検討は、傷病名や薬剤、検査等の情報を組み合わせて複数の感度分析を実施することにより、信頼性・妥当性を高めることは可能であ

るが、厳密には難しいかもしれない。バイオマーカーの活用に関しては、全てのバイオマーカーが保険償還の対象となっておらず、保険償還される場合でもレセプトに結果は含まれないため、利活用は難しい。

一方で、HCEI/RWD の電子カルテ由来の DB であれば、保険償還に用いられない真の病名やバイオマーカーの測定値が含まれるため、適応外使用の把握やバイオマーカーを用いたエンドポイント/対象集団の特定に役立つと考えられる。

クローエをはじめとするボランティア DB は日常診療下における DB ではないため、適応症の検討や適応外使用の把握、バイオマーカーを用いたエンドポイント/対象集団の特定に活用する DB としては現実的ではないであろう。ただし、ボランティア DB は、MBDD や HTA を実施する際に必要な疾患の自然経過、治験における中止割合及び服薬率等の推測に有用である可能性がある。

SCRUM-Japan をはじめとする疾患レジストリでは、上記の RWD のように網羅的にデータを収集していないものの、レセプトでは収集不可である疾患特有の評価項目を有しているため、当該疾患領域における更に詳細な適応症の検討や適応外使用、MBDD 及びバイオマーカーを用いたエンドポイント/対象集団の特定に有用と考えられる。

3.1.3 考察

現在、本邦に存在する RWD は、工夫次第で開発戦略立案の効率化に活用可能と考えられた。ただし、レセプト由来の RWD はレセプト上の傷病名が真に実態を反映しているのか不透明な場合があるなど、各 RWD の特徴を良く理解した上で活用する必要がある。開発戦略立案の効率化に活用するための理想的な RWD は、日常診療で蓄積される患者情報や傷病情報、薬剤処方・処置情報を保険償還の有無に限らず収集でき、画像診断や血液検査、腫瘍マーカーなどの各種検査、ゲノム情報などの様々な結果を網羅的に有し、かつ継続的に評価・測定している必要があると考えられた。ただし、1つの巨大な RWD でカバーするのではなく、各 RWD を必要に応じて連結する等の柔軟な体制が有用と考えられる。将来的には、海外のように住民台帳とも連結し、正確な生存・死亡情報が把握可能な環境整備が望まれる。

参考文献

- 19) 西川正子. 薬物動態・薬力学におけるモデリングと臨床試験シミュレーションの利用. 保健医療科学. 2011; 60(1): 33-37.
- 20) 長谷川千尋, 佐々木智啓. Model-Based Drug Development の基礎および事例紹介. 計量生物学. 2015; Vol. 36, Special Issue: S 65-S 84.
- 21) 今井康彦. Model-based Drug Development (MBDD) の現況と展望. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2016; 6(1): 101—108.
- 22) 矢野育子. 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスを活用について. 臨床薬理. 47(3):89-104.2016.
- 23) Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, Beasley BN, Burckart GJ, Filie JD, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug development programs. Pediatrics. 2011;128: e1242-9.

-
- 24) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 統計・DM 部会. 新医薬品開発戦略 新たなナレッジマネジメントの潮流. 2012. [www.jpma.or.jp/information/evaluation/publishing_center/pdf/021.pdf] (accessed February 2019)
 - 25) 厚生省医薬安全局審査管理課長. 「臨床試験のための統計的原則」について. 1998-11-30. [<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>] (accessed February 2019)
 - 26) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. [<http://adni.loni.usc.edu/>] (accessed February 2019)
 - 27) 日本医療研究開発機構. J-ADNI 研究によりアルツハイマー病早期段階（軽度認知障害）の進行過程を解明. 2018-05-09. [https://www.amed.go.jp/news/release_20180509.html] (accessed February 2019)
 - 28) NBDC ヒトデータベース専用サイト. [<https://humandbs.biosciencedbc.jp/hum0043-v1>] (accessed February 2019)
 - 29) 国立がん研究センター. 希少がんの研究開発・ゲノム医療を産学共同で推進「MASTER KEY プロジェクト」開始. 2017-07-31. [https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2017/0731/index.html] (accessed February 2019)
 - 30) 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 2019)
 - 31) 厚生労働省内プロジェクトチーム（先駆けPT）. 先駆けパッケージ戦略 ～世界に先駆けて革新的医薬品・医療機器等の実用化を促進～. 2014-06-17. [<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000048460.pdf>] (accessed February 2019)
 - 32) GETREAL. [<http://www.imi-getreal.eu/>] (accessed February 2019)
 - 33) 大西佳恵. データベース研究の医療技術評価への貢献可能性—CRO の立場から（HTA 主要各国の状況）—. Jpn J Pharmacoepidemiol. 2018; 23(1): 49.
 - 34) 中央社会保険医療協議会. 費用対効果評価の試行的導入について（概要）. 2017-02-08. [<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000150923.pdf>] (accessed February 2019)
 - 35) 中央社会保険医療協議会 費用対効果評価専門部会・薬価専門部会・保険医療材料専門部会合同部会（第 17 回）議事次第. 2019-02-10. [<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000480980.pdf>] (accessed April 2019)

3.2 臨床試験デザインの最適化

3.2.1 概略

近年、医薬品開発における費用及び期間は増加の一途をたどっており、医薬品開発のリスクは高くなっている³⁶⁾。その一方で、製薬企業は希少疾患、希少フラクション、再生医療及び遺伝子治療といった未開拓・未発展領域に進出するようになってきており、従来の枠組み・方法論だけでは対応できないケースが出てくることが予想される。患者の組み入れに多大な労力がかかる臨床試験にフォーカスすると、選択/除外基準を考慮した対象患者数の把握や病態進行の予測など、RWDを用いて実施可能性を早期に高めることが必要になってくると考えられる。実際、被験者組み入れを理由に早期中止/終了した臨床試験は19%、期間延長した試験は86%にも上るという報告もあり³⁷⁾、RWDを用いた試験デザインの最適化が望まれる。また、RWDを用いることにより期待される効果として、「組み入れ妥当性や組み入れスピードの予測」、「試験期間中の被験者の病態進行の予測」、「実臨床を反映した組み入れ基準や併用薬の検討」、「試験中の服薬コンプライアンスの予測」等も挙げられている³⁾。臨床試験デザインの最適化を検討する上で、RWDの活用が想定される場面を表3-2にまとめた。

表 3-2 臨床試験のデザインの最適化を考える上で RWD の活用が想定される場面

No.	活用が想定される場面
(1)	<u>選択/除外基準に基づいた患者数の把握</u> 想定した選択/除外基準を満たす患者数を概算し、実施可能性や実施期間の判断材料として活用する。
(2)	<u>併用制限薬/禁止薬の使用状況</u> 併用されている薬剤の参考情報として活用する。
(3)	<u>類薬の有効性の把握</u> 既に市販されている類薬が同種同効薬となる試験の場合、類薬の処方記録とエンドポイントとなるアウトカムデータから薬剤の有効性を類推する参考データを作成する。
(4)	<u>症例数の設定根拠としての利用</u> 症例数を設定する上でアウトカムデータから病態の予後等を定量化することで、エフェクトサイズを見積り、重要な患者背景因子の分布を想定する上での参考情報として活用する。
(5)	<u>対照群の選択</u> 比較対象試験の対照群の選択で、実臨床下での標準治療の情報として活用する。
(6)	<u>医療機関選定の参考情報</u> 対象とする患者集団の多い医療機関を選定する参考情報とする。
(7)	<u>被験者の病態進行の予測</u> 試験期間の設定や治験における中止割合を予測する上での参考情報となる。
(8)	<u>服薬コンプライアンスの予測</u> 対象疾患のコンプライアンス状況を把握することで、試験実施の際の対策を検討する。

3.2.2 海外事例

海外では電子カルテをベースとした実施可能性調査や被験者のリクルートメントに関する事例が複数存在し、活発な動きを見せている³⁸⁾。海外事例の一覧を表 3-3 に示す。

表 3-3 実施可能性及び被験者リクルートメントに関する海外事例

事例	概要
Elligo Health Research 社の「Goes Direct」 ^{38,39)}	Goes Direct は、医師が患者に合った治療オプション及び臨床試験を見つけることができるサービスである。このサービスは電子カルテ由来のデータと、製薬企業等が登録した臨床試験情報に基づいて、主治医に対し適格性が高い患者を提示する。
Flatiron Health 社の「OncoTrials」 ^{38,40)}	OncoTrials は、電子カルテデータを基に、院内の臨床試験の被験者を効率的にスクリーニングするサービスである。システムが電子カルテデータを監視しており、適格性が高い患者が来院すると治験実施施設のスタッフに通知する機能を持っているほか、患者情報に候補・同意取得・不適格などのフラグを設定することで院内の試験の集中的な管理も可能にする。
EU 「EHR4CR」 ^{38,41)}	EHR4CR は、2011 年から 2016 年に EU で行われた官民合同プロジェクトで、35 のアカデミアと 10 の製薬企業を含む多数の医療機関が参加して行われた。医療機関の電子カルテシステムから匿名化データを抽出し臨床試験の実行可能性評価と患者募集を支援するプラットフォームを構築し、このようなプラットフォームが臨床試験の計画と実施の効率を大幅に改善し、時間とコストを削減する可能性を示した。
UK CPRD の「Trialviz」 ^{38,42)}	Trialviz は、英国の約 5,400 万人に対して、適格性基準を基に検索を実行し、国・地域・施設レベルでの候補患者数を数秒で算出することが可能なシステムである。
PCORI 「PCORnet」 ^{38,43)}	米国の NPO 法人 PCORI (Patient-Centered Outcomes Research Institute) が 2 億 5,000 万米ドルを超える投資によって作った医療情報ネットワークである。PCORnet を通じて電子カルテデータに照会することで被験者としての適格性を確認し、適格と判断された患者に対して、ダイレクトメール・電子メール・診療中の医師へのリアルタイムでのアラートなど、様々な方法で連絡が取れる仕組みが構築されている。

3.2.3 国内 RWD での実現性評価

上述の RWD を用いた臨床試験デザインの最適化において、仮想の薬剤として抗がん剤 X と直接経口抗凝固薬 Y を例として模擬臨床試験の概要を作成し、表 3-2 の(1)~(4)の項目について RWD が利用可能かどうかを検討した。なお、(5)以降の項目は、必要なデータが(1)~(4)と重複しており、同様な結果となることが想定されたため、本項での検討対象外とした。

模擬臨床試験①：抗がん剤 X

抗がん剤 X の模擬臨床試験の概要を表 3-4 に示す^{44,45)}。選択/除外基準及び症例数の設定根拠における評価結果を表 3-5 に示す。

表 3-4 抗がん剤 X の模擬臨床試験の概要

目的	ROS1 融合遺伝子陽性の癌患者を対象とし、チロシンキナーゼ阻害薬 X を投与した際の有効性を確認する
治験薬	抗がん剤 X
対象疾患	ROS1 融合遺伝子陽性癌患者
デザインと特徴	非盲検、多施設、用量漸増試験
主な選択基準	1) CD74-ROS 及び SLC34A2-ROS 融合遺伝子を含め ROS 遺伝子座に転座を認める癌であることが組織学的に確認されている患者 2) 固形がん患者は、固形がんの効果判定基準 RECIST に従い測定可能病変を 1 つ以上有すること。 3) ECOG PS が 0 または 1 の患者。
主な除外基準	1) 造血幹細胞移植を必要とする大量化学療法を受けたことがある患者 2) 他の臨床試験で投薬を受けている患者
症例数	目標症例数は、期待奏効率を 50%、閾値奏効率を 30%と設定し、30 例とした。

表 3-5 実現性評価結果

RWD 名称 (RWD 分類)	(1)選択/除外基準に基づいた 患者数の把握					(4)症例数の設定根拠 としての利用
	選択基準			除外基準		
	1)	2)	3)	1)	2)	
JMDC (保険者由来のレセプト)	×	×	×	○	×	×
MDV (病院由来のレセプト/DPC)	×	×	×	○	×	×
HCEI/RWD (電子カルテ)	×	×	×	○	×	×
クロエ (ボランティア)	×	×	×	×	×	×
SCRUM-Japan (がんレジストリ)	○	○	○	○	○	○

○：確認可能（場合によっては制限事項あり）、×：現時点での確認は不可

模擬臨床試験②：直接経口抗凝固薬 Y

直接経口抗凝固薬 Y の模擬臨床試験の概要を表 3-6 に示す^{46,47)}。(1)に関する評価結果を表 3-7 に、(2)~(4)に関する評価結果を表 3-8 に示す。なお、SCRUM-Japan については疾患領域が異なるため、この検討の対象とはしていない。

表 3-6 直接経口抗凝固薬 Y の模擬臨床試験の概要

目的	非弁膜症性心房細動患者を対象とし、脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制効果について直接経口抗凝固薬 Y のワルファリンに対する非劣性を検証する。
治験薬	直接経口抗凝固薬 Y
対象疾患	非弁膜症性心房細動
デザインと特徴	無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間多施設イベント駆動型非劣性試験
主な選択基準	1) 過去 12 ヶ月以内に電氣的記録（標準 12 誘導心電図、ホルター心電図、心内心電図、ペースメーカー、又は埋め込み型除細動機による記録）により Atrial Fibrillation（以下、AF）が確認され、抗凝固療法の適応があり、試験期間中にその実施が予定されている者 2) 脳卒中又は TIA、あるいは以下の 2 つ以上の危険因子がある。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 左室駆出率（以下、LVEF） ≤35% 2. スクリーニング時 SBP 140 mmHg 以上、DBP 90 mmHg 以上 3. 75 歳以上 <p>3) CHADS₂ スコアが 2 点以上を有する者。CHADS₂ スコアはうっ血性心不全、高血圧、75 歳以上、糖尿病をそれぞれ 1 点、脳卒中又は TIA の既往を 2 点とする</p>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 過去に僧帽弁狭窄、人工心臓弁形成術を受けた者 2) 他の可逆的な疾患（甲状腺中毒症、心臓又は胸部手術、肺炎、重度の貧血など）に起因する一過性の AF を有する者 3) スクリーニング時の血小板数が < 90,000 /μL 4) 無作為化後 5 日以内のチエノピリジン系とアスピリンの併用療法あるいは、静注の抗血小板薬、10 日以内の線維素溶解薬の使用が予定される者 5) 妊娠中の女性
評価項目	死亡、脳卒中や虚血/出血性塞栓症をはじめとする複合イベントの有無
症例数	直接経口抗凝固薬 Y 投与後の複合イベントの効果を見るための目標症例数を算出し、約 20,000 例と設定した。
併用制限薬	NSAIDs は頓服使用のみ
併用禁止薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ アスピリン ≤ 100 mg/day ・ 無作為化後 10 日以内の CYP3A4 を阻害する薬剤（例：アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル等）あるいは、無作為化後 4 日以内のボリコナゾールの使用 ・ 無作為化後 4 日以内あるいは試験中に CYP3A4 を誘導する薬剤（例：リファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、セントジョンズワート、カルバマゼピン等）の使用

表 3-7 実現性評価結果：選択/除外基準に基づいた患者数の把握

RWD 名称 (RWD 分類)	(1)選択/除外基準に基づいた患者数の把握										
	選択基準						除外基準				
	1)	2)	2) -1	2) -2	2) -3	3)	1)	2)	3)	4)	5)
JMDC (保険者由来のレセプト)	○	○	×	○	○	○	○	×	×	○	○
MDV (病院由来のレセプト /DPC)	○	○	×	○	○	○	○	×	○	○	○
HCEI/RWD (電子カルテ)	○	○	×	○	○	○	○	×	○	○	○
クロエ (ボランティア)	○	○	×	○	○	○	○	×	○	○	×

○：確認可能（場合によっては制限事項あり）、×：現時点での確認は不可

表 3-8 実現性評価結果：併用制限薬/禁止薬、類薬の有効性、症例数設定

RWD 名称 (RWD 分類)	(2)併用制限薬/ 禁止薬の 使用状況	(3)類薬の 有効性の 把握	(4)症例数の 設定根拠 としての利用
JMDC (保険者由来のレセプト)	○	○	○
MDV (病院由来のレセプト /DPC)	○	○	○
HCEI/RWD (電子カルテ)	○	○	○
クロエ (ボランティア)	○	×	×

○：確認可能（場合によっては制限事項あり）、×：現時点での確認は不可

2つの模擬臨床試験の評価結果に基づいて、各 RWD で確認できること、できないことを表 3-9 に要約した。ただし、確認できることであっても、様々な限界があることに注意が必要である。例えば MDV や JMDC 等のレセプトデータは、既往歴や合併症は保険請求のための病名に基づいていることに注意が必要である。また、MDV や HCEI/RWD は医療施設由来の DB であるため、

転院や複数病院にかかっている等の他病院のデータを含む患者の追跡はできず、確認範囲は施設内のみとなる。クロエ社の DB はボランティア本人からの報告で、医療施設のデータとは異なる。

いずれの DB も 2 章で述べたように、そのデータの由来による患者集団の制限が存在する。例えば、JMDC は保険者由来の DB のため、年齢などの集団の制限があり、MDV は DPC 病院に限定され、SCRUM-Japan は癌患者に限定される。

表 3-9 臨床試験デザインの最適化 評価結果概要

RWD 名称 (RWD 分類)	確認できること	確認できないこと
JMDC (保険者由来の レセプト)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴、合併歴、薬剤処方 ・ 年齢 ・ 手術などの処置 ・ バイタルサイン (健診時のみ) ・ 入院の有無、回数、日数 ・ 検査の実施 (結果なし、一部の項目は 検診時の結果あり) ・ 重症度の高い特定事象の発現 ・ CHADS₂ のような既往・合併に基づく 重症度スコアの算出 ・ 妊娠 (加入者台帳より一部把握可能) ・ 死亡 (加入者台帳より一部確認可能) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一過性の症状 ・ 画像検査結果、疾患特異的 な検査項目 (例: LVEF) ・ 臨床試験の参加の有無
MDV (病院由来の レセプト/DPC)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴、合併歴、薬剤処方 ・ 年齢 (90 歳以上の実年齢は不明) ・ 手術などの処置 ・ バイタルサイン (入院時の血圧のみ) ・ 入院の有無、回数、日数 ・ 検査の実施、臨床検査値 ・ 重症度の高い特定事象の発現 ・ CHADS₂ のような既往・合併に基づく 重症度スコアの算出 ・ 妊娠 (入院患者のみ) ・ 死亡 (院内死亡のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一過性の症状 ・ バイタルサイン (心拍数) ・ 画像検査結果、疾患特異的 な検査項目 (例: LVEF) ・ 臨床試験の参加の有無

RWD 名称 (RWD 分類)	確認できること	確認できないこと
HCEI/RWD (電子カルテ)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴、合併症、薬剤処方 ・ 年齢 ・ 手術などの処置 ・ バイタルサイン (一部の施設のみ) ・ 入院の有無、回数、日数 ・ 検査の実施、臨床検査値 (項目は、疾患領域に依存) ・ 重症度の高い特定事象の発現 ・ CHADS₂ のような既往・合併に基づく重症度スコアの算出 ・ 妊娠 (入院患者のみ) ・ 死亡 (院内死亡もしくは病院側が情報を得た場合のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一過性の症状 ・ 画像検査結果、疾患特異的な検査項目 (例: LVEF) (施設が提供可能な場合は可) ・ 臨床試験の参加の有無
クロエ (ボランティア)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴、合併症、薬剤処方 ・ 年齢 ・ バイタルサイン (血圧) ・ 臨床検査値 ・ 特定の疾患の重症度 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一過性の症状 ・ 手術などの処置 ・ バイタルサイン (心拍数) ・ 妊娠 ・ 画像検査結果、疾患特異的な検査項目 (例: LVEF) ・ 類薬の有効性などのエンドポイントに関する項目 ・ 死亡 ・ 臨床試験の参加の有無
SCRUM-Japan (がんレジストリ)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 ・ NGS 遺伝子検査結果 ・ 腫瘍縮小効果 (一部) ・ 化学療法に関する情報 ・ 死亡を含む転帰 ・ 類薬の有効性などのエンドポイントに関する項目 (抗がん剤) ・ 臨床試験の参加の有無 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往歴、合併症 ・ 薬剤処方 (抗がん剤以外) ・ 一過性の症状 ・ バイタルサイン (血圧、心拍数) ・ 臨床検査値 ・ 妊娠 ・ 画像検査結果、疾患特異的な検査項目 (例: LVEF)

3.2.4 考察

今回、5つのRWDを用いて臨床試験デザインの最適化の検討を行うことが可能かどうか、選択/除外基準を考慮した患者数の把握等の各活用シーンに対して検討を行った。JMDC、MDV、HCEI/RWDは、登録患者数が多く広範囲な調査が可能である。クロエのような治験ボランティアDBは、治験参加意思のある被験者が登録されているため、条件さえ揃えば迅速に被験者の組み入れを行うことが可能である。SCRUM-Japanのような広範囲の遺伝子検査結果を持つ疾患レジストリは、希少疾患や希少フラクションの実施可能性調査やスクリーニングに有用である。各RWDの特性を十分に理解して、対象疾患と利用場面（実施可能性 / 被験者リクルートメント）や利用時期（試験開始前 / 試験実施中）に応じて選択することが重要である。

一方で、エコーやCTなどの画像データとその読影結果、医師のコメントなどの非構造化データはいずれのRWDにおいても取得されるには至っていない。臨床試験として必要なデータがコメント欄に記載されているケースもあるため、テキストマイニングなどを用いて非構造化データからのデータ抽出及び構造化が望まれる。なお、HCEI/RWDにおいては個別にエコーなどのデータを構造化している施設と契約して、データを抽出することは可能である。

なお、本邦においてもMDV社がSMOのコスメックス社を子会社化して、2018年7月からMDV Trialとして、診療DBを用いた実施可能性調査のサービスを開始した⁴⁸⁾。また、SCRUM-Japanでは、通常のマニュアルスクリーニングに加え、RWDを用いて実情を適切に把握しながら組み入れを進めるアプローチが取り組まれており、全国240施設、4,000例の肺がん患者のNGS情報を活用し、臨床試験の候補患者を見出した例もある¹⁷⁾。このように、実施可能性調査や被験者リクルートメントに国内RWDを活用した実例が少しずつ出てきており、海外と比較して遜色ない分野もあるが、全体的には発展途上の段階であることは否めない。

今後、臨床試験デザインの最適化を検討する際に、RWDの活用を進めるためには、データの共有整備が必要と考えられるが、現在の日本のデータ共有体制はゲノムデータやがん領域に限られている。また、レセプト情報・特定健診等情報DB（以下、NDB）やDPCデータをはじめとした国が保有する大規模保険DBの二次利用についても学術研究機関の研究目的に限られており、民間企業の利用への道は遠いのが現状である。医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（通称「次世代医療基盤法」）⁴⁹⁾により利用可能となる匿名加工情報が増えることが期待される。また、アカデミアに目を向けると2018年に東京大学大学院薬学系研究科でICTを活用した臨床データ収集のイノベーションによる医薬品開発の革新に関する研究等を目的に「ITヘルスケア社会連携講座」が開講した⁵⁰⁾。ブロックチェーン（分散型台帳技術）の技術を医療分野に応用する研究が進み、国内においてもDB同士の連結に活用されることが期待される。

参考文献

- 36) 八木 崇, 大久保 昌美. 医薬品開発の期間と費用 –アンケートによる実態調査–. 医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.59. 2013.
[http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_059/paper_59.pdf] (accessed February 2019)
- 37) Huang GD, Bull J, McKee KJ, Mahon E, Harper B, Roberts JN. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials*. 2018; 66: 74-9.
- 38) 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 1. 「医療ビッグデータ」の治験等への利活用. 2018. (部会内資料)
- 39) ELLIGO HEALTH RESEARCH 社. [<https://www.elligohealthresearch.com/>] (accessed February 2019)
- 40) Flatiron 社. [<https://flatiron.com/>] (accessed February 2019)
- 41) IMI Final Project Report Public Summary, Electronic Health Record systems for Clinical Research [https://www.imi.europa.eu/sites/default/files/uploads/documents/projects/EHR4CR_summary_final_report.pdf] (accessed April 2019)
- 42) Parkinson J. Getting real in clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014; 13: 639–40.
[<https://www.nature.com/articles/nrd4415>] (accessed February 2019)
- 43) Pcornet. [<https://pcornet.org/>] (accessed February 2019)
- 44) Shaw AT, Ou SI, Bang Y, Camidge R, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(21): 1963-1971.
- 45) クリゾチニブ申請資料概要. 2017-05-18.
[<http://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170515002/index.html>] (accessed February 2019)
- 46) Patel MR, et al.; the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
- 47) エドキサバン申請資料概要. 2014-09-26.
[<http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400133/index.html>] (accessed February 2019)
- 48) MDV Trial 株式会社. [<https://www.mdv-trial.co.jp/>] (accessed February 2019)
- 49) 医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（平成 29 年法律第 28 号） [https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/jisedai_kiban/houritsu.html] (accessed February 2019)
- 50) IT ヘルスケア社会連携講座. [<https://plaza.umin.ac.jp/ithc-utokyo/>] (accessed February 2019)

3.3 RWD を活用した臨床試験

3.3.1 概略

臨床試験において既存データである RWD をデータソースとして試験に特異的な検査や評価の代替として活用することや、試験内で新たに電子カルテやレジストリからデータを直接抽出するような仕組みが活用できれば効率化のみならず、これまでは検証が難しかった新たなエビデンスを得られる可能性がある。このような RWD の活用方法の概略を以下に述べる。

臨床試験データの収集

– 被験者適格性の確認

心疾患予防に対するアスピリンの至適用量を調べる目的の ADAPTABLE 試験 (Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness)⁵¹⁾では、被験者適格性の確認を、3.2.2 で述べた RWD である PCORnet を活用し、患者の電子カルテデータに照会することで実施している。

– アウトカムの収集

患者アウトカムや臨床アウトカムの収集において、RWD の活用に期待が寄せられている。疾患毎に異なるアウトカムを適切に選択し、収集可能な RWD を用いる必要がある。アウトカム収集における RWD の活用対象としては、必要症例数が多く、観察期間も長期を要するような試験で効果が高いと考えられる。例えば、エンドポイントを心血管複合イベントとする糖尿病治療薬の心血管リスク評価では、イベント発現率が低いことから、対照群との差を検証するために多くの被験者に対して長期間の観察を要する^{52,53)}。このような試験に対して RWD の活用による試験の効率化の効果が大きい。

Pragmatic clinical trial

既存の実薬や標準治療を比較対照として、臨床現場での総合的な治療効果を判断しようとする試験であり、日常臨床にできるだけ近い条件での治療の遵守可能性も考慮した評価を目的とし、RCT のような実験的な条件下で仮説を検証するような試験 (Explanatory Trial) と対比される³⁷⁾。無作為化を伴うため、pragmatic randomized controlled trial の略として PRCT と表記されることもある。Pragmatic Clinical Trial (以下 PCT) には様々なデザインがあるが、評価項目として実臨床下での真のエンドポイントを比較的设置しやすい。また、対象患者は実臨床の多様な患者集団を可能な限り反映するために組み入れ基準を緩めるなど、治療の変更や副作用に対する対症療法を許容した中で実施されることが多い³⁸⁾。

Registry-based randomized clinical trial

患者スクリーニングから臨床試験期間中の評価までの必要な情報収集を、患者レジストリデー

タを活用して行う臨床試験（Registry-based randomized clinical trial：以下、RRCT）である。被験者からの同意取得と無作為化、介入する治療以外はレジストリ内での日常診療と同じ検査や来院下で実施される。既存の RCT と比較し、迅速かつ安価な試験実施が可能である。

RWD の環境整備が先行している海外において、既に上記を目的とした RWD を活用した臨床試験を実現しているケースもある。本章では、日本国内における既存の RWD の単独あるいは組み合わせによる実現性の評価結果を記載する。検討にあたり、以下の海外事例を参考とした。

3.3.2 海外事例

スウェーデンの施設を中心に実施された RRCT である TASTE 試験の概要を表 3-10 に示す⁵⁴⁾。

表 3-10 TASTE 試験の概要

目的	ST 上昇型心筋梗塞（以下、STEMI）患者において、経皮的冠動脈形成術（以下、PCI）前の血栓吸引による死亡抑制効果を検討する。
症例数	7,244 例
登録期間	2005 年~2010 年
デザインと特徴	多施設、前向き、オープンラベルの RRCT。既存の Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry（以下、SCAAR）に本試験の無作為割付けシステムを組込み、本試験に特異的な情報入力を新たに行うことなく無作為割付け試験を施行。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ STEMI と診断された患者 ・ 心電図の所見と標的動脈の病理解剖結果が一致している患者 ・ 標的動脈の 50% 以上の狭窄が肉眼所見で確認された患者 ・ 血栓吸引術が実施可能な患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 緊急の動脈バイパス術治療を要する患者 ・ 18 歳未満の患者 ・ 過去に本試験に参加したことのある患者
評価項目	<p>（ ）内は PCI 施行からの期間</p> <p>主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての原因による死亡（30 日） <p>副次エンドポイント（一部抜粋）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 梗塞の再発、心不全、標的血管の再建術目的での入院のいずれかを発現するまでの期間

	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡、初回の心筋梗塞、心不全治療目的での入院までのいずれかを発現するまでの期間（30日～10年） ・急性冠動脈閉塞、ステント留置までの期間（1年） ・退院までの期間（1ヵ月） ・TIMI-flow Grade（3時間） ・全ての原因による死亡（1年～10年）
--	--

TASTE 試験は国主体のレジストリを登録から追跡まで一貫して活用する RRCT であり、結果として臨床試験特有の検査や調査を最小限とし、短期間で多くの被験者の組み入れを達成した。更に、組み入れ後に追跡不能となった被験者もいなかった。また、試験にかかるコストについては、約 7,000 例の登録症例に対して \$300,000、1 症例あたり \$50 以下で実施できており、既存のデザインと比較して劇的に安価であった⁵⁵⁾。

SCAAR に加え、他のレジストリデータとして SWEDEHEART Registry と National Discharge Registry, National Population Registry が連結され、エンドポイントである全ての原因による死亡（30日）の他、患者背景情報、手技情報及び副次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、ステント血栓症などの正確な追跡情報取得が可能となった。

当試験の課題点としては、①オープン試験であり治療バイアスが生じること、②イベント情報については、個別にレビューや判断を実施しなかったこと、③急性心筋梗塞の有無、microvascular obstruction の有無や重要な臨床検査値の所見など、重要な事象情報の収集ができていないこと、④割り付け後に生じた逸脱（割り付けと実際の治療が異なるなど）の内容及び原因が収集できておらず、防ぐこともできないこと、が挙げられる。

本試験を実施する場合のポイントを以下に記載する。

スクリーニングから患者登録まで

本試験では国主体の疾患レジストリである SCAAR に登録された情報を元にスクリーニングを行うため、試験登録のための新たな検査の実施や情報の入力が必要である。更にレジストリ内に無作為化割り付けシステムを組み込むことで、スクリーニングから登録、割り付けまでの対応を単一のシステム内で効率的に実施することが可能となっている。

RWD を活用してこのような目的を実現するためには、DB 内の情報の充実と、情報が適切な形式で得られる必要がある。また、情報の充実についても、選択/除外基準の情報が DB 内で網羅されている必要がある。すなわち、バイタルサインや臨床検査結果など数値で記録されるデータの他にも、画像検査や病理診断の結果、あるいは医師による診断を要件とする場合、患者に対して追加の検査実施を求めるような負担増加を避けるためにも、疾患レジストリの活用が適してい

る。疾患レジストリの活用には、疾患の評価に日常診療で一般的ではない検査項目や評価項目が求められる場合に特に有用である。

また、データの充実とは別に、適切な形式でデータ抽出が可能かという技術的な課題も存在する。例えば、電子カルテ上の様々な場所にデータや診断の記載が存在する場合、適切な情報を引き出すことができなければ活用は難しい。もちろん、上記のみならず、データの質も重要な課題である。

治療開始以降の eSource としての活用

本試験では、エンドポイントの他に試験で収集する情報全てにおいてレジストリ内に登録された日常診療下の情報が用いられている。これにより、通常の臨床試験で大きな労力を要する EDC への入力作業工程の省略が可能となり、コストの大幅な低減に繋がることが期待される。また、転記エラーが生じないことによるデータの質向上についても期待できる。

このようなデザインの臨床試験を行うためには、エンドポイントに関するデータを正確かつタイムリーに収集できる体制の構築が求められる。データ収集に関しては、前向きな試験であれば治験担当医師等による適切な管理の下特殊な検査や診療記録の収集も期待できるが、後ろ向き試験であれば DB で通常収集されている項目が試験のエンドポイントと合致していなければならない。

3.3.3 国内 RWD での実現性評価

現時点で国内において SCAAR と同様の疾患群を対象とした疾患レジストリは存在しないが、2章の各 RWD を用いた場合に実現可能な範囲について評価を行った。選択/除外基準の調査に必要なデータ及び試験期間中に収集する項目として、以下の項目に対して実現可能か評価した。各 RWD を用いた評価結果を表 3-11 に示す。

なお、事例は STEMI 患者を対象とした検討であるため、がん患者を対象として構築されている SCRUM-Japan についてはがん関連項目を当該疾患関連の項目と仮定して検討した。

- ・ 年齢（18 歳以上）
- ・ 診断情報（ST 上昇型心筋梗塞の診断、血栓吸引術の実施可否、動脈バイパス術治療の必要性、治験参加経験、心筋梗塞、心不全、急性冠動脈閉塞）
- ・ 転帰情報（正確な死亡日）
- ・ 臨床検査（狭窄の程度を測定するための心エコーや MRI や CT などの画像検査、心電図検査、動脈の病理解剖結果、TIMI 分類評価のための冠動脈造影検査）
- ・ 入院情報（上記に記載の診断情報による入院を要するまでの期間、退院までの期間）
- ・ 治療情報（PCI、標的血管の再建術、ステント留置術）

表 3-11 RWD を活用した臨床試験 評価結果概要

RWD 名称	結果概要
<p>JMDC (保険者由来のレセプト)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢情報の収集が可能である。 <p><診断・転帰></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 傷病名は ICD10 分類名がレセプト病名として収集可能である。例えば心筋梗塞に完全一致する事象名以外にも、急性心筋梗塞や再発性心筋梗塞など、一部を含むものだけでも複数の事象が該当するため、予め対象とする分類名の特定や読み替えの作成が必要である。 ・ 病名ごとに病態の転帰が記録されており、「死亡」、「外死亡」の情報が得られる。また、病院内での死亡を認めた場合には、観察終了年月として死亡月までの情報も得られる。院外で生じた死亡情報については、加入者台帳より一部把握可能である。 <p><臨床検査></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 健診時の心電図検査データは含まれるが、自動解析結果に基づく異常所見の有無のみであり、その所見内容は不明である。また、所見の有無についてもその後に病院で実施された精密検査結果とは異なる可能性もある。 ・ 画像検査や病理検査の結果は含まれていない。 ・ 冠動脈造影検査は診療行為としての実施記録は得られるが、その検査結果については DB に含まれていない。 <p><入院・治療情報></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 入院及び治療情報はレセプトに基づき収集が可能であり、入院の契機となった事象名も特定できる。 <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ その他の選択/除外基準である、血栓吸引術の実施可否、緊急の動脈バイパス術治療の要否については、医師の総合的な診断結果に基づくものであり、一般にカルテ上の診察所見に記載される情報であることから、本 DB には含まれていない。
<p>MDV (病院由来のレセプト・DPC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢情報の収集が可能である。 <p><診断・転帰></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 傷病名は、レセプト病名として収集可能である。 ・ 生存情報については、退院時サマリ情報における退院時転帰として「最も医療資源を投入した傷病名による死亡」、「その他理由による死亡」の年月日情報が得られる。ただし、DB から得られる情報は入院

RWD 名称	結果概要
	<p>期間中に発生した死亡情報に限られる。</p> <p><臨床検査></p> <ul style="list-style-type: none"> 採血検査結果は一部医療機関において含まれているが、その他の心電図検査、画像検査や病理検査はその実施の有無の情報のみ、レセプトより収集可能であるが、検査データは得られない。 <p><入院・治療情報></p> <ul style="list-style-type: none"> 入院情報及び治療情報はレセプト情報に基づき収集が可能である。入院時の傷病名については、「入院の契機となった傷病名」の他、「入院時併存傷病名」、「入院後発症傷病名」など、複数の事象の収集が可能である。 <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> カルテ上の診察所見に記載される情報は含まれていない。
<p>HCEI/RWD (電子カルテ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 生年情報を元に、年齢情報の収集が可能である。 <p><診断・転帰></p> <ul style="list-style-type: none"> 傷病名は電子カルテ上の病名情報と、レセプトでの病名情報の二つから得られる。両者から得られる内容が異なる場合の取り扱いなどは事前に検討しておく必要があるが、保険病名に限定されないことから、レセプトのデータソースよりも広く情報を得られる。また、傷病の開始日だけでなく終了日の情報も含まれており、より正確なスクリーニング調査への適用が期待できる。 生存情報については、レセプト情報から収集された ICD10 分類の傷病名ごとの転帰として、「死亡」が記録される。また、別途電子カルテ上における死亡フラグ及び死亡日の情報からも収集が可能である。更に院外の正確な情報についても、担当医等により積極的に収集され電子カルテに記載されることで収集が可能となる。 <p><臨床検査></p> <ul style="list-style-type: none"> 豊富な採血検査項目が網羅されているが、その他の画像検査や病理検査の結果は含まれていない。 心電図検査は、電子カルテに格納されている施設のみ、利用可能である。 冠動脈造影検査は診療行為としての実施記録は得られるが、その検査結果については DB に含まれていない。(2019 年度から収集予定) <p><入院・治療情報></p>

RWD 名称	結果概要
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 入院及び治療情報はレセプト情報に基づき収集が可能である。また、電子カルテ情報から入院日、退院日も収集可能である。 <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般にカルテ上の診察所見については個人情報を取得してしまうリスクを考え、現時点では収集していない。今後、次世代医療基盤法の認定機関となり、テキストデータの抽出が可能になれば、より広範なデータ活用が期待される。
<p>クロエ (ボランティア)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生年月日情報から年齢情報の収集が可能である。 <p><診断・転帰></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 傷病名は治療開始日と終了日の情報も含め、被験者本人の登録情報の範囲で収集が可能である。必ずしもコード化された病名ではないため、検索時には、工夫が必要である。 ・ リクルートメントへの活用を前提とした DB であり、死亡に関する情報は含まれていない。それ以外の項目についても DB に含まれていない。 <p><臨床検査></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 採血検査結果及び血圧は DB に含まれているが、基本的に全てのデータは患者からの自己申告ベースのデータである。その他の画像検査や心電図検査、病理検査の結果は含まれていない。 <p><入院・治療情報></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 入院に関する情報は得られない。傷病に対する薬剤治療の情報は、被験者本人の登録情報の範囲で収集が可能である。 <p><その他></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 一般にカルテ上の診察所見に記載される情報は得られない。 ・ 被験者本人へのダイレクトアクセスが可能であることから、過去の治療への参加情報を含め、被験者本人が把握している情報を幅広く収集可能である。医療環境が変化し、患者自身の各種検査結果データ等を保持する環境になれば、多くの選択/除外基準の情報が得られる可能性がある。

RWD 名称	結果概要
SCRUM-Japan (がんレジスト リ)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢情報の収集が可能である。 <p><診断・転帰></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 疾患レジストリとして考えると、年齢、診断情報の他、一般に選択/除外基準として設定される過去の化学療法歴や病期、遺伝子検査結果などの疾患特有の情報収集が可能である。 ・ 治療開始後の生存情報、腫瘍縮小効果（一部のプロトコル）、がん治療情報を収集しており、コホート調査を含む疾患レジストリとして考えると、試験開始以降の情報も収集可能である。 <p><臨床検査></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床検査データは主な収集データには含まれていない。 <p><入院・治療情報></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去の放射線療法や手術歴など疾患治療特有の診療情報は含まれているが、入院情報全般については含まれていない。

3.3.4 考察

TASTE 試験の再現可否検討を行ったが、今回検討に用いた RWD のみでは完全には実施できないことが明らかとなった。

まず、RWD に含まれるデータの網羅性の課題がある。今回検討を行った RWD の中では、専門的な検査（心電図検査、CT/MRI 診断、超音波診断、病理診断、遺伝子診断）の結果を単独の DB で網羅しているものは存在しなかった。また、これらの検査データを元にした所見の中には、自動解析結果による所見や、放射線科医師による読影レポート、主治医の最終診断結果、あるいは検査データを元に判定医や AI による中央判定^{56,57)}を行う、といった様々な結果が存在するという課題もある。それらすべての情報を含み活用できる RWD や、様々な目的の試験に適用できる幅広い標準的なデータ定義を設定することも一案ではあるが、背景疾患や検査目的は様々であり、膨大な量のデータ管理の負担も大きいと考えられる。現実的には、臨床試験の評価項目では、疾患特有の検査や評価が多く、医師の複合的な診察結果が要求される場合もあるため、SCAAR のような疾患レジストリの構築が合理的であろう。このような国内での疾患レジストリの先行例として、SCRUM-Japan¹⁷⁾や 3.1.1 に記載した MASTER KEY プロジェクト、さらに、国立高度専門医療研究センターの疾患レジストリのネットワークとして、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（以下、CIN）の構築が進んでいる^{58,59)}。CIN の速やかな構築並びに、将来的には学会等が主体で構築される他の疾患領域レジストリについても活用しやすい環境が整備されることが望まれる。

JMDC 及び MDV のようなレセプト・DPC 由来の RWD において、アウトカムとして診断名情報を活用する場合、レセプトや DPC で得られる病名はそのデータの由来の特性上から、直接収集される情報とは異なる可能性がある⁶⁰⁾。そのため、アウトカムの定義の妥当性を確認するバリデーションが重要であるが、通常、民間企業は医療機関内の元データに戻って確認ができないため、レセプト・DPC 由来の RWD 活用における大きな制限事項になっている。

また、今回は検討を行っていないが、データの質の課題が挙げられる⁶¹⁾。臨床試験に活用する RWD には一貫性、完全性、正確性及び適時性の観点での質の維持が求められる。例えばレジストリを活用した臨床試験においては、収集データがレジストリ内に通常含まれるデータの二次利用ではなく、調査者の介入により収集されるデータである場合には、少なくとも 10% 程度の原資料との整合確認や、監査の実施が求められている⁶²⁾。データの適時性についても、最新の情報をどの程度タイムリーに得られるかという点が、RWD を用いて試験を実施する上で重要なポイントである。

今回の検討で生存情報の収集が可能と判断した RWD についても、院外での死亡情報については収集が困難、またはデータを取得できてもタイムラグが発生する等、エンドポイントの収集に活用するためには解決すべき課題がある。病院に紐づいた情報ソースのみならず、公的 DB（戸籍、住民票、税務署）との連携が可能となれば、タイムリーかつ 100% に近い生存情報追跡が可能となる。実際に TASTE 試験では、複数のレジストリと公的な DB を連結して必要なデータ収集を達成している。データ連携において本邦の課題は個人情報の問題であるが、2018 年には次世代医療基盤法⁴⁹⁾が施行されており、今後の連携に期待したい。

上述の通り、解決すべき課題点や、活用における制限項目は存在するものの、既に本邦においても試験デザインと RWD の工夫により介入研究が実施されている。京都大学大学院医学研究科の福間らは、高血圧、糖代謝異常、脂質代謝異常などの Non-Communicable Disease（以下、NCD）重症化予防プロジェクトとして、全国土木建築国民健康保険組合との共同研究で、ヘルシステム上の RWD を活用した PCT を実施している⁶³⁾。健康保険組合加入者の検査結果をもとに対象者を抽出後、無作為割り付けを実施するとともに、被保険者へ受診行動を促進するような通知介入を実施し、受診行動の有無や NCD 進行をアウトカムとして捉える。各アウトカムデータは、翌年以降のレセプトデータ及び臨床検査データなどの健診結果を用いることで収集可能であり、アウトカムデータ収集に試験特有の工程を要さない。このような PCT の実施には、RWD の内容の充実のみならず、RWD 保有者との協働体制構築が重要である。また、公共性の高い RWD を使用する場合には、研究目的がデータ提供者や公共の利益にどのようにつながるかという観点からの検討が必要である。

参考文献

- 51) Real-World Evidence: Lessons Learned From The ADAPTABLE Trial. 2017.
[<https://www.clinicalleader.com/doc/real-world-evidence-lessons-learned-from-the-adaptable-trial-0001>] (accessed February 2019)
- 52) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-28.
- 53) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-57.
- 54) Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial): a multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) platform: study design and rationale. *Am Heart J*. 2010; 160: 1042-48.
- 55) Lauer MS, D'Agostino RB. The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1579-81.
- 56) FDA. FDA permits marketing of artificial intelligence-based device to detect certain diabetes-related eye problems. 2018-04-11.
[<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm604357.html>] (accessed February 2019)
- 57) サイバネットシステム株式会社. 「AI を搭載した大腸内視鏡診断支援ソフトウェア医薬品医療機器等法 (薬機法) 承認のお知らせ」. 2018-12-10.
[<http://www.cybernet.jp/news/press/2018/20181210.html>] (accessed February 2019)
- 58) 厚生労働省 第3回臨床開発環境整備推進会議. 資料1 クリニカル・イノベーション・ネットワークの基本方針・工程表 (案). 2017-03-22. [<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000169573.pdf>] (accessed February 2019)
- 59) 厚生労働省 第1回臨床開発環境整備推進会議. 資料3 クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の背景と概要. 2015-08-20. [<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014.pdf>] (accessed February 2019)
- 60) 日本薬剤疫学会. 日本における傷病名を中心とするレセプト情報から得られる指標のバリデーションに関するタスクフォース. 2018-07-18. [http://www.jspe.jp/committee/020/0271_1/] (accessed February 2019)
- 61) 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. RWD: 「データの質」に関する考察. 2016.
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd_quality.pdf] (accessed February 2019)
- 62) European Medicines Agency. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. 2018-11-08.
[https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx] (accessed February 2019)
- 63) 京都大学医学研究科 福間真悟 研究グループ. [http://shingo-fukuma.jp/work_category/local/] (accessed February 2019)

3.4 ヒストリカルコントロールとしての活用

3.4.1 概略

癌、希少疾病及び小児疾病のような被験者確保が困難な試験や倫理的観点から対照群を設定することが難しい試験などで、有効性や安全性の比較のために、過去の臨床試験データや RWD から作成したヒストリカルコントロールを設定した試験が行われている^{64,65)}。Pfizer 社ではプラセボを用いた臨床試験のデータからヒストリカルコントロール DB を作成しており、FDA も RWD をヒストリカルコントロールとして利用する上でのガイダンスの検討を始めている^{66,67)}。

現在のヒストリカルコントロールの活用状況を、ClinicalTrials.gov にて、表 3-12 の条件で 2019 年 1 月 7 日に検索したところ、44 件が該当した。

表 3-12 検索キーワード及び条件一覧

検索キーワード	historical, control, compared
Status	Not yet recruiting, Recruiting
Study Type	Interventional (Clinical Trial)
Study Phase	Phase 1, Phase 2, Phase 3
Funder Type	Industry

これらの試験の Study Description 又は Outcome Measures の中でヒストリカルコントロールとの比較が予定されていることが記載されているものは、14 件であった。内訳は 14 件中、癌が 9 件、小児対象を含む希少疾患が 3 件、小児への適応追加が 2 件であった。地域別では、欧米を中心とした国際共同治験が 4 件、米国が 6 件、フランス、スウェーデン、台湾、香港が 1 件であり、日本は国際共同治験として参加している 1 件のみであった。以上の調査結果から、欧米は日本と比較してヒストリカルコントロールを活用した臨床試験が普及していることがうかがえた。

3.4.2 海外事例

本項では、海外事例として、他の臨床試験結果を利用したヒストリカルコントロールとの統合解析を用いて米国で承認された事例、及び治療をしていない時のデータ (ナチュラルヒストリー) を利用したヒストリカルコントロールを活用して米国で承認された事例を紹介する。

- (1) 遺伝子組み換えヒトアンチトロンビン[®]は、先天性アンチトロンビン欠損症患者の血栓塞栓予防を対象として開発された。当該疾患の米国での患者数は約 6 万人であり、希少疾患であることから、FDA は、別途、臨床試験を実施して作成したヒストリカルコントロールを対照として、2 本の非盲検単群試験との統合解析での評価を認め、血漿由来ヒトアンチトロンビンで治療さ

れた血栓症誘発要因を持つ先天性アンチトロンビン欠損症患者との非劣性（血栓症イベント発現率）が検証された^{68,69}。

- (2) アルグルコシダーゼアルファ（商品名：マイオザイム）は、ポンペ病を対象として開発された。ポンペ病は糖原病Ⅱ型に分類される重篤な遺伝性疾患で、有病率は約4万人に1人である。検証試験は幼児発症例18例を被験薬群として実施され、幼少期にポンペ病を発症した168例のナチュラルヒストリーを基に、基準を満たした61例を無治療のヒストリカルコントロール⁷⁰として、生存期間の比較を行った⁷¹。

3.4.3 国内 RWD での実現性評価

ヒストリカルコントロールの作成に関して、各 RWD を用いた評価結果を表 3-13 に示す。なお、ヒストリカルコントロール作成に必要なデータとして、以下の項目に対して評価を実施した。

- ・背景情報（性別、年齢、併用薬、合併症など）
- ・アウトカム（画像診断などに基づく効果判定結果、生存期間など）

表 3-13 ヒストリカルコントロール 評価結果概要

RWD 名称 (RWD 分類)	結果
JMDC (保険者由来のレセプト)	年齢、性別、併用薬、合併症 (ICD10) に関する情報は取得可能である。画像検査などに基づく効果判定結果などは取得できない。病名ごとに病態の転帰が記録されており、「死亡」、「外死亡」の情報が得られるので、生存期間の比較は可能である。
MDV (病院由来のレセプト/DPC)	年齢、性別、併用薬、合併症 (ICD10) に関する情報は取得可能である。画像検査などに基づく効果判定結果は取得できない。生存情報については、退院時サマリ情報における退院時転帰として「最も医療資源を投入した傷病名による死亡」、「その他理由による死亡」の情報が得られる。ただし、DB から得られる情報は入院期間中に発生した死亡情報に限られるため、入院を伴う疾患の生存期間の比較は可能である。
HCEI/RWD (電子カルテ)	年齢、性別、併用薬、合併症 (ICD10) に関する情報は取得可能である。アウトカムに関しては、画像検査などに基づく効果判定結果は取得できないが、心電図検査結果は一部の医療機関のみ取得可能である。生存情報については、退院時サマリやレセプト情報から収集された ICD10 分類の傷病名ごとの転帰として、「死亡」が記録される。また、別途電子カルテ上における死亡フラグ及び死亡日の情報からも収集でき、生存期間の比較は可能である。
クロエ (ボランティア)	年齢、性別、併用薬、合併症など、背景情報は詳細に取得可能である。画像検査などに基づく効果判定結果及び死亡に関する情報は取得できない。
SCRUM-Japan (がんレジストリ)	年齢、性別に関する情報は取得可能である。併用薬、合併症に関しては取得できない。他の患者背景として、原発部位、組織型、喫煙歴 (肺癌のみ)、RAS 変異 (大腸癌のみ) などが取得可能である。アウトカムに関しては、画像診断に基づく RECIST 評価、原疾患の転帰、死亡日、死因などが取得可能である。

3.4.4 考察

国内 RWD を利用したヒストリカルコントロールを活用する場合、患者背景に関する情報はある程度取得可能と考えられた。今回の海外事例は、アウトカムが血栓症イベント発現率及び生存期間の比較であったため、国内 RWD でもある程度は対応が可能であったが、疾患によっては必要とするアウトカムが含まれていない場合が多くなると考えられる。また、ClinicalTrials.gov での検索結果や海外事例でも示した通り、ヒストリカルコントロールを活用した試験の多くは希少疾患を対象としている。ヒストリカルコントロールの作成も考慮した SCRUM-Japan のような疾患レジストリは、必要となる背景情報及びアウトカムが取得可能と考えられる。一方、特定の疾患に限定していない JMDC、MDV、HCEI/RWD 及びクローエが保有する DB では、希少疾患のアウトカムで重要となる疾患特異的な画像検査などに基づく効果判定結果や重症度などが取得できないと予想される。

希少疾病領域のような患者の絶対数が少なく被験者確保が困難な場合や対照群の設定が倫理的に困難な場合などで、ヒストリカルコントロールの活用は新薬の開発に有用と考えられており、実際に、前述の 14 件の内、3 件が米国にて検証試験として実施されている。また、ヒストリカルコントロールの有効活用として Bayes 流アプローチ⁷²⁾の検討なども行われている。

国内では条件付き早期承認制度においても、製販後調査で RWD の使用が言及されているのみであり、探索試験や検証試験におけるヒストリカルコントロールの活用については、何ら述べられていない。国内でヒストリカルコントロールを積極的に活用するには、対象となる疾患レジストリを充実させ、RWD をもとにした RWE を産官学が連携して作成し、承認申請にヒストリカルコントロールを使用する際の留意点を纏めた通知の発出等が必要になると考える。

治療群間の比較検証では、同一臨床試験内で対照群又は被験薬群のいずれかに無作為割付を行う無作為化比較試験が現時点で最も強力な方法であり、対照群の設定が困難な状況であっても、無作為化比較試験と比してヒストリカルコントロールとの比較でより生じやすい様々なバイアスへの対処が必要である。

過去の臨床試験データを利用したヒストリカルコントロールを活用するアプローチに関しては、一部のメガファーマを除いてデータ量の問題があるが、近年は欧米の製薬企業を中心に臨床試験で得られた個別被験者データを共有する取り組み (CTDS) が進んでおり^{73,74)}、日本においても同様の取り組みが進めば、ヒストリカルコントロールを利用するのに十分なデータ量を確保できると考えられる。今後、国内 RWD の充実及び臨床試験データの共有が進み、国内の承認申請においてもヒストリカルコントロールの活用が増加することを期待したい。

参考文献

- 64) Gsteiger S, Neuenschwander B, Mercier F, Schmidli H. Using historical control information for the design and analysis of clinical trials with over-dispersed count data. *Statistics in Medicine*. 2013; 32:

3609–22.

- 65) French JA, Temkin NR, Shneker BF, Hammer AE, Caldwell PT, Messenheimer JA. Lamotrigine XR conversion to monotherapy: First study using a historical control group. *Neurotherapeutics*. 2012; 9: 176–84.
- 66) Desai JR, Bowen EA, Danielson MM, Allam RR, Cantor MN. Creation and implementation of a historical controls database from randomized clinical trials. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2013; 20: e162-e168.
- 67) FDA. FRAMEWORK FOR FDA’S REAL –WORLD EVIDENCE PROGRAM. 2018. [<https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf>] (accessed February 2019)
- 68) FDA. Briefing Document Blood Products Advisory Committee Meeting. 2009-01-09. [<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM566996.zip>] (accessed February 2019)
- 69) Adiguzel C, Iqbal O, Demir M, Fareed J. European community and US-FDA approval of recombinant human antithrombin produced in genetically altered goats. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009; 15(6):645-51.
- 70) 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.
- 71) 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.
- 72) 武田健太郎, 大庭真梨, 柿爪智行, 坂巻顕太郎, 田栗正隆, 森田智視. 臨床試験におけるヒストリカルコントロールデータの利用. *計量生物学*. 2015; 36(1): 25-50.
- 73) 日本製薬工業協会 データサイエンス部会継続タスクフォース 4. 臨床試験の個別被験者データの共有 CTDS (Clinical Trial Data Sharing). 2017. [<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/ctds.pdf#search=%27clinical+data+sharing%27>] (accessed February 2019)
- 74) TransCelerate BIOPHARMA INC. Placebo and Standard of Care Data Sharing. [<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/placebo-and-standard-of-care-data-sharing/>] (accessed February 2019)

4 おわりに

日本国内において MID-NET の運用が 2018 年度より開始されたこと、また、学会を中心に疾患レジストリが構築されてきていること、及び CIN をはじめとするネットワークの整備も進んでいることから、利用可能な RWD が増えつつある。また、ハード面だけでなく、2014 年 3 月に発出された「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」⁷⁵⁾を皮切りに、2017 年 10 月には改正 GPSP 省令⁷⁶⁾が公布され、2018 年 2 月には「医薬品の製造販売後 DB 調査における信頼性担保に関する留意点について」⁷⁶⁾が発出されるなど、医薬品を取り巻く RWD の環境について安全性評価の側面から変化があった。さらに、「次世代医療基盤法」⁴⁹⁾が 2018 年 5 月 11 日に施行されたことにより、今後、創薬、開発、市販後安全性、医療経済と様々な場面で RWD の活用が進んでいくと考えられる。

一方、米国では、2016 年に成立した 21st Century Act⁷⁷⁾を皮切りに、2018 年 12 月に RWD を用いた医薬品開発の Framework に関する Statement を発出しており、安全性だけでなく適応追加や用量変更等の有用性 (Effectiveness) の承認に RWD を活用できるかを評価・検討する際の FDA の考え方を公表している^{67,78)}。

このような環境・状況の中で、本タスクフォースでは RWD の活用を促進するために、臨床開発で活用度が増加すると考えられる、開発戦略立案の効率化、臨床試験デザインの最適化、RWD を活用した臨床試験及びヒストリカルコントロールとしての活用の各場面に関する海外での事例を示し、同等のことが国内 RWD を活用して実現できるのか、という視点で評価・考察することを目的として活動した。

検討の結果、それぞれの活用目的によって、必要となるデータの種類・規模は異なることが見えてきた。これまでに考察してきたように、日本国内には小規模なものが多いものの、多様な RWD (レセプト、電子カルテ、疾患レジストリ等) が存在しており、工夫次第で臨床開発での活用は可能と考えられる。ただし、海外事例と比較した場合、データの種類、規模、RWD 間のリンケージが現状では制限されていることから、同等のことを実施するのは難しいと考えられた。本邦においては、疾患レジストリは民間企業の利用が制限されている場合が多く、未整備な疾患領域もあることから、本報告書で扱ったがん領域では取り組みが進んでいるものの、他の領域ではレセプト由来や電子カルテ由来の RWD の活用が、臨床開発での活用の当面の中心になると考えられる。ただし、特にレセプト由来の RWD は保険請求特有の多くの留意点がある⁷⁹⁾ことから、アウトカム等の定義が真に実態を反映しているのか不透明な場合があり、データの限界を良く理解した上で結果を解釈・活用する必要があると考えられた。今後、臨床開発での活用を促進するためには、海外での活用事例・方法の検討のみならず、国内の RWD 自体が、海外事例を参考により活用しやすい環境に変化していく必要がある。

今回の検討から、臨床開発への活用に有用と考えられる RWD とは、病歴が正しく記録・管理されていること、血圧、臨床検査値、心電図、画像データなどの日常診療での検査結果、ゲノム情報などを構造化されたデータとして一元管理していること、死亡などのハードエンドポイントの情報を高い精度で保持していること、長期間の追跡性（医療機関が変更になっても追跡できること）を有していることなどが考えられた。

病歴管理や検査結果は、電子カルテ由来や疾患レジストリ由来の医療情報 DB が有用と考えられる。一方で、医療機関に依存しない追跡性という点では、社会保険組合や国民健康保険組合のレセプト DB が有用である。将来的に医療等 ID などを利用して各電子カルテや疾患レジストリの情報とレセプト情報が連結すれば、追跡性を伴ったより網羅性の高い医療情報が入手可能になると考えられる^{80,81)}。なお、電子カルテにおいては、バイタルサインや領域特有の検査結果、画像検査など構造化されていないデータが多数あるので、電子カルテの仕様変更も必須と考えられる。また、死亡の情報は各種活用にあたり重要なエンドポイントになると考えられるが、電子カルテや DPC 調査で記録されている情報は限定的なため、健康保険組合の脱退に関する情報の活用や行政の DB との連携など、解決策を検討する必要がある。

今回は検討していないが、RWD 活用においては医療情報 DB に含まれている症例規模が、そのまま結果の信頼性を向上させる重要な因子となるため、政策レベルで国民全てを網羅する医療情報 DB を構築・活用を目指すべきであり、そのような観点からもデータヘルス改革の速やかな推進が望まれる。国民のレセプトをカバーする NDB を中核として、医療等 ID で各電子カルテ、疾患レジストリや介護などの情報を個人単位で連結し、相互アクセス可能なプラットフォームを構築し、保険者や研究者、民間企業が利活用できるようになれば、医薬品の開発や安全対策のみならず、疫学研究、各種政策策定、更には患者に焦点を当てた医薬品開発（Patient Focused Drug Development）をするための治療の道のり（Patient Journey）の可視化などにも活用できる大規模な DB となり、国民の公衆衛生向上に大きく寄与すると考えられる。

本邦においても、CIN の 2020 年までのロードマップ（案）⁵⁸⁾などにおいて、RWD を活用した治験・臨床研究に関するガイドライン等の作成が検討されており、規制当局の方向性が示されることが期待される。欧米では RWD を活用してできることが、本邦ではできないということになると、新たなドラッグラグが生じる可能性も考えられる。それを避けるためにも、大規模な医療情報 DB の構築や法規制の整備を遅滞なく進めるべきである。

謝辞

RWDの構造定義書やサンプルデータ等を提供していただいた株式会社JMDC、MDV株式会社、RWD株式会社、株式会社クロエ及びSCRUM-Japanの皆様には感謝いたします。また、RWDを活用した介入研究に関する情報を提供していただいた京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 特定准教授 福間 真悟先生に感謝いたします。

参考文献

- 75) 厚生労働省. 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. 2014-03-31. [<https://www.pmda.go.jp/files/000147250.pdf>] (accessed February 2019)
- 76) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 医薬品の製造販売後 DB 調査における信頼性担保に関する留意点について. 2018-02-21. [<https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>] (accessed February 2019)
- 77) CONGRESS.GOV. H.R.34 - 21st Century Cures Act. 2015-2016. [<https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34/text>] (accessed February 2019)
- 78) FDA. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA's new strategic framework to advance use of real-world evidence to support development of drugs and biologics. 2018-12-06. [<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm627760.htm>] (accessed February 2019)
- 79) 奥村泰之. ナショナルデータベースの学術利用促進に向けて：レセプトの落とし穴. Monthly IHEP. 2017; 10: 16-25.
- 80) 厚生労働省 第1回医療等分野情報連携基盤検討会. 参考資料3 医療等分野における番号制度の活用等に関する研究会 報告書. 2015-12-10. [https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12601000-Seisakutoukatsukan-Sanjikanshitsu_Shakaihoshoutantou/0000201423.pdf] (accessed February 2019)
- 81) 厚生労働省 医療等分野情報連携基盤検討会. 医療等分野における識別子の仕組みについて. 2018. [<https://www.mhlw.go.jp/content/12601000/000344327.pdf>] (accessed February 2019)

臨床評価部会 2018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)
	杏林製薬株式会社	前田 章太郎	(サブリーダー)
	協和発酵キリン株式会社	野村 一暢	(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)
	アステラス製薬株式会社	野島 宏之	
	アストラゼネカ株式会社	菅野 公寿	
○	エーザイ株式会社	大道寺 香澄	
	グラク・ミスクリン株式会社	川松 真也	
	塩野義製薬株式会社	木口 亮	
○	大正製薬株式会社	島崎 聡立	
○	大日本住友製薬株式会社	斎藤 圭一	
	中外製薬株式会社	石黒 武蔵	
○	トーアエイヨー株式会社	古藤 諒	
	日本製薬株式会社	井上 貴之	
	日本バークリンガーインゲルハム株式会社	阪本 亘	
	ヤンセンファーマ株式会社	坂本 武彦	

○：本報告書の作成メンバー

監修

部会長 担当	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
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	田畑 智之	E Aファーマ株式会社
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、医薬品評価委員会国忠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。