

“Framework For FDAs Real World Evidence Program“の紹介

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

タスクフォース1 Real-World Evidence Team

2020年3月

本報告書の中で Framework For FDAs Real World Evidence Program, FDA のアナウンスなどを引用／参考にした記載は、本タスクフォースの解釈であり、FDA には一切の責任はない。また Framework の全文は原文のまま記載し、一部を抜粋/翻訳して紹介している。これらの紹介にあたり、タスクフォースによる解釈、関連するガイダンス等の紹介及び追加の説明を加えている。これらは本タスクが独自にまとめたものであり、FDA から見解を得たものではない。

目次

Real World Evidence（本書の序文として）	1
Introduction	5
第1節 Definitions of Real-World Data and Real-World Evidence	6
第1項 Clinical Trials and Observational Studies Covered by the RWE Program	9
第2節 Scope of RWE Program Under 21st Century Cures Act	12
第1章 Current Use of RWD for Evidence Generation	14
第1節 Generating Evidence Regarding Safety and Effectiveness	14
第2節 Supporting FDA's Regulatory Decisions of Effectiveness	20
第3節 Trial Designs Using RWD to Generate Evidence	25
第1項 Randomized Controlled Trials Integrated into Health Care Systems	25
第2項 Observational Studies Using RWD to Generate RWE	26
第2章 Framework for Evaluating RWD/RWE for Use in Regulatory Decisions	29
第1節 Using Trials or Studies with RWD/RWE for Effectiveness Decisions	29
第2節 Assessing Fitness of RWD for Use in Regulatory Decisions	35
第1項 Assessing Data Reliability (Data Accrual and Data Assurance) and Relevance	35
第2項 Addressing Gaps in RWD Sources	41
第3節 Potential for Study Designs Using RWD to Support Effectiveness	45
第1項 Randomized Designs Using RWD	45
第2項 Non-randomized, Single Arm Trials with External RWD Control	46
第3項 Observational Studies	48
第4節 Regulatory Considerations for Study Designs Using RWD	52
第1項 Use of Electronic Source Data	54
第2項 Regulatory Considerations for Clinical Studies Generating RWE	56
第5節 Data Standards-Appropriate Data Standards for Integration and Submission to FDA	58
第3章 Stakeholder Engagement	62
第4章 Conclusion	66
報告書の終わりに	69
Framework の用語集	71

Framework の References.....	73
FDA Guidances Noted in this Document.....	77
Framework の Appendix	78
補遺	89
補遺 1. 日本におけるソースデータとデータ標準	89
補遺 2. The Sentinel Initiative 及び Sentinel System.....	95
補遺 3. FD&CAct SEC. 505F	101
補遺 4. 日本における RWD 活用への取り組み.....	103

略語	英語	日本語
AI	Artificial Intelligence	人工知能
ALCOA	Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate	—
ARIA	Active Risk Identification and Analysis	—
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
BEST	Sentinel Biologics Effectiveness and Safety	—
BLA	Biologic License Application (BLA	生物学的製剤承認申請書
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research	生物学的製剤評価研究センター
CDER	the U.S. Food and Drug Administration's Center for Drug Evaluation and Research	米国医薬品評価研究センター
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	臨床データ交換標準コンソーシアム
CDM	Common Data Model	標準データモデル
CDRH	Center for Devices and Radiological Health	医療機器・放射線保健センター
CMS	Center for Medicare & Medicaid. Services	メディケア・メディケイド・サービスセンター
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
COX-2	cyclooxygenase-2	シクロオキシゲナーゼ-2
CPRD	The Clinical Practice Research Datalink	—
CR + CRh	Complete Response + complete remission with partial hematological recovery	—
CRF	Case Report Form	症例報告書
CTTI	The Clinical Trials Transformation Initiative	—
DB	data base	データベース
DHHS	Department of Health and Human Services	米国保健社会福祉省
DI	Data Integrity	データインテグリティ
DS	Data Science	データサイエンス
eCRF	Electronic Case Report Form	電子化された症例報告書
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集
EMR	Electronic Medical Record	電子医療記録, 電子カルテ
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance.	薬剤疫学及び薬剤安全性監視センターに関する欧州ネットワーク
FAERS	FDA's Adverse Event Reporting System	FDA の副作用報告システム
FD&CAct	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act	連邦食品医薬品化粧品法
FDA	U.S. Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FDAAA	Food and Drug Administration Amendments Act	FDA 改革法
FOP	Fibrodysplasia Ossificans Progresiva	進行性骨化性線維異形成症
GPRD	UK General Practice Research Database	一般診療研究データベース
GVP	Good Vigilance Practice	医薬品製造販売後安全管理の基準
HC	historical control (group)	ヒストリカルコントロール

略語	英語	日本語
HES	Hospital Episode Statistics	入院患者のエピソード統計
HIS	Hospital information System	病院情報システム
HMO	Health maintenance organization	健康維持機構 又は 保健維持組織
HTA	health technology assessment	医療技術評価 (HTA)
IC	Informed Consent	説明と同意, インフォームド・コンセント
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IND	Investigational New Drug exemption	治験薬の適用免除
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering, Inc.	国際製薬技術協会
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research	国際医薬経済・アウトカム研究学会
LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管イベント
MAIC	Matched Adjusted Indirect Comparison	—
MBDD	Model-based clinical drug development ()	モデルに基づく医薬品開発
MNAR	Missing Not At Random	欠損データに依存する欠損
NCATS	National Center for Accelerating Translational Science	米国国立先進トランスレーショナル科学センター
NDA	New Drug Application (NDA)	新薬申請書
NIH	US National Institutes of Health	アメリカ国立衛生研究所
PAES	post-authorisation efficacy study	市販後有効性研究
PASS	post-authorisation safety study (PASS)	市販後安全性研究
PHR	Personal Health Record	パーソナルヘルスレコード
PHS 法	United States Public Health Service Act	公衆衛生サービス法
PK-PD	pharmacokinetics-pharmacodynamics	薬物動態-薬物力学
PMR	Post Marketing Requirements	市販後義務調査
PRISM	Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring	承認後迅速予防接種安全性モニタリング
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RWD	Real World Data	現実世界のデータ, リアルワールドデータ
RWE	Real World Evidence	現実世界の証拠, リアルワールドエビデンス
SCA	Synthetic control arm	合成対照群
SCDM	Sentinel Common Data Model	センチネル標準データモデル
SDD	Sentinel Distributed Database	センチネル分散型データベース
SDTM	Study Data Tabulation Model	試験データ作表モデル
STC	Simulated treatment comparison	—
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
xml	Extensible Markup Language	—

Real-World Evidence(本書の序文として)

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会では、これまで「データベース研究入門」, 「Pragmatic Trials のススメ」, 「Real World Data 解析の実際 RWD に触れてみよう」加えて, 「観察研究における感度分析の勧め 実践編」により, Real World Data (RWD) の利用の技術的側面に関する報告を行ってきた。日本国内の実務においても, 市販後の安全監視, 製造販売後調査では RWD の利用は一般的になりつつある。さらに, 現在 ICH では GCP リノベーションの活動が進められており, 新薬の承認申請においても RWD を用いて得られた evidence である Real World Evidence (RWE) を用いることが制度に組み込まれようとしている。このように, RWD 及び RWE 利用の議論は, 実際の薬事上の意思決定に用いる場合に移行しつつある。このため, 本書は, 製薬企業において, 臨床開発戦略, 治験計画にかかわる担当者を主な対象とする。

では, 規制当局を含む意思決定者が RWE に求めるもの, 利用する動機は何であろうか? この点について, 当時の FDA 長官である Scott Gottlieb は Framework For FDAs Real World Evidence Program^[1] (以下「Framework」とする) を公表する 2018 年 12 月 6 日の FDA Press Announcements FDA Statement^{注 a}のなかで次のように述べている。

“様々な情報源から収集されるリアルワールドデータ (RWD) から生み出されるエビデンスは臨床転帰をよりよく理解するための新たな機会を提供する。これらのデータは, 電子医療記録 (電子カルテ, EHR^{注 b}), 医療費請求, 医薬品及び疾病の登録制度, 臨床検査結果, さらには消費者向けモバイルデバイスと組み合わせた最先端技術など, 様々な情報源から得られる可能性がある。これら (のデータ) は, 規制当局の政策決定に用いる医療情報データならびにリアルワールドエビデンス (RWE) の創出のために既に使用されている。これらには, 調査研究だけでなく, 医療現場で実際に新たな治療法を用いた医師や患者の経験を網羅するデータが含まれているため, これら (RWE) の情報源の総合的な評価は, 患者や医療提供者による臨床的意思決定に役立つ可能性があり, 新製品をさらにテストするための新しい仮説を立て, 継続的なイノベーションを推進し, 医薬品の性能について情報を提供する。一抄—

市販後の分野ではセンチネルシステムを通じて医薬品や生物学的製剤の安全性を監視, 評価するために RWD/RWE を使用している。このシステムは, 電子カルテ, クレームデー

注 a 「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」
(<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fdas-new-strategic-framework-advance-use-real-world>)

注 b EHR とは, 個人の健康及び医療に関する情報を電子的に記録したプラットフォームであり, 一般的に医療従事者, 医療機関で管理される。相互運用規格に準拠しており, 患者の治療に際し, 医療機器や異なる医療機関の医療従事者からの電子医療情報をリアルタイムに統合可能なシステムである。各医療機関の EMR (Electronic Medical Record: 電子カルテ) を含む意味として用いられる場合もある。

タ及び患者レジストリなどの大量の電子的医療情報からのデータ、すなわち様々な種類の稼働中のデータにアクセスする。適切であれば、腫瘍や希少疾患における単群臨床試験の比較群を確立するために、患者レジストリ、自然経過研究及び診療記録レビューのデータをRWEとして医薬品承認の有効性評価の裏づけに使用することも受け入れた。医薬品承認後のライフサイクル全体を通して把握されたRWEは、新薬の開発と既存薬の（適応、用量など表示の）変更の両者に情報を提供する上で大きな助けとなった。また、（FDAは、）最近発表されたMyStudiesモバイルアプリケーションなど、患者から報告された情報をより効果的に活用する方法も模索している。

発表する戦略的枠組み（Framework）は、RWD及びRWEを規制当局の方法論に完全に組み入れるためのロードマップとして役立つだろう。そのFrameworkでは、承認薬に対する新たな効能の承認を裏付けるため、又は承認後の研究の要件を確認あるいは満たす目的でRWEを使用できる可能性を探るために、多くの重要なRWE関連の取り組みを概説している。この新しいFrameworkは、消費者に明白な結果をもたらす規制当局の決定の助けとなるRWE使用の可能性をFDAと業界が評価するのに役立つだろう。

このFrameworkの下での検討には、投与量、投与レジメン、投与経路の変更などの適応追加や修正、新たな患者群の追加、あるいは相対的な有効性や安全性情報の追加を含む医薬品やバイオ製品の有効性、安全性に関する表示の改訂を裏付けるためのRWD及びRWEの使用の促進が含まれる可能性がある。本Frameworkでは、実証プロジェクトやステークホルダーのかかわり方を確立し、RWEの評価に（各ステークホルダーの）意思決定者の意見を取り入れ、Frameworkを適用する際の学習過程の共有や一貫性を促進する内部プロセスを含む。また、RWEの開発と使用に関心のあるスポンサーを支援するための新たなガイダンスドキュメントの作成にも取り組んでいる。”

ここから、FDAによるRWD/RWEの活用は単に医薬品等の承認審査の改善が目的ではなく、①より良い医療の提供が目的であること、②これまでの標準的な臨床試験からは得られない患者の日常生活の変化を含む臨床転帰を含む情報をRWDに求めていること、③承認審査では希少疾患などの開発困難領域では適切であれば単群試験の有効性の評価及び、④市販医薬品の用法・用量、対象患者群の見直しにRWEを参照すること、が読み取れる。

2019年5月7日に開催されたSymposiumで用いられた、Frameworkを説明するFDAのスライドに、RWDとRWEが臨床研究において利用可能な場面が図に整理されている^[2]。図1はその図を改変して示す（翻訳であるので、出典元参照）。この図でも、薬事申請資料の信頼性とは直接関係のない利用方法として、従来のRCTについては試験の組入/除外基準の評価や試験施設の選定など試験の成功確率を向上させるような試験の周辺での利用が示されている。薬事申請資料に用いる試験成績においては、RCTのなかでRWEを取得すること、つまり、実診療に近い（Pragmatic）RCTの実施においてeCRFに加えて電子カルテからのデータ取得、モバイル技術の利用が示されており、試験の対照群へのRWDの使用は希少疾患領域とされている。

Wide Spectrum of Potential Uses of RWD / RWE in Clinical Studies

Different challenges and opportunities for each approach.

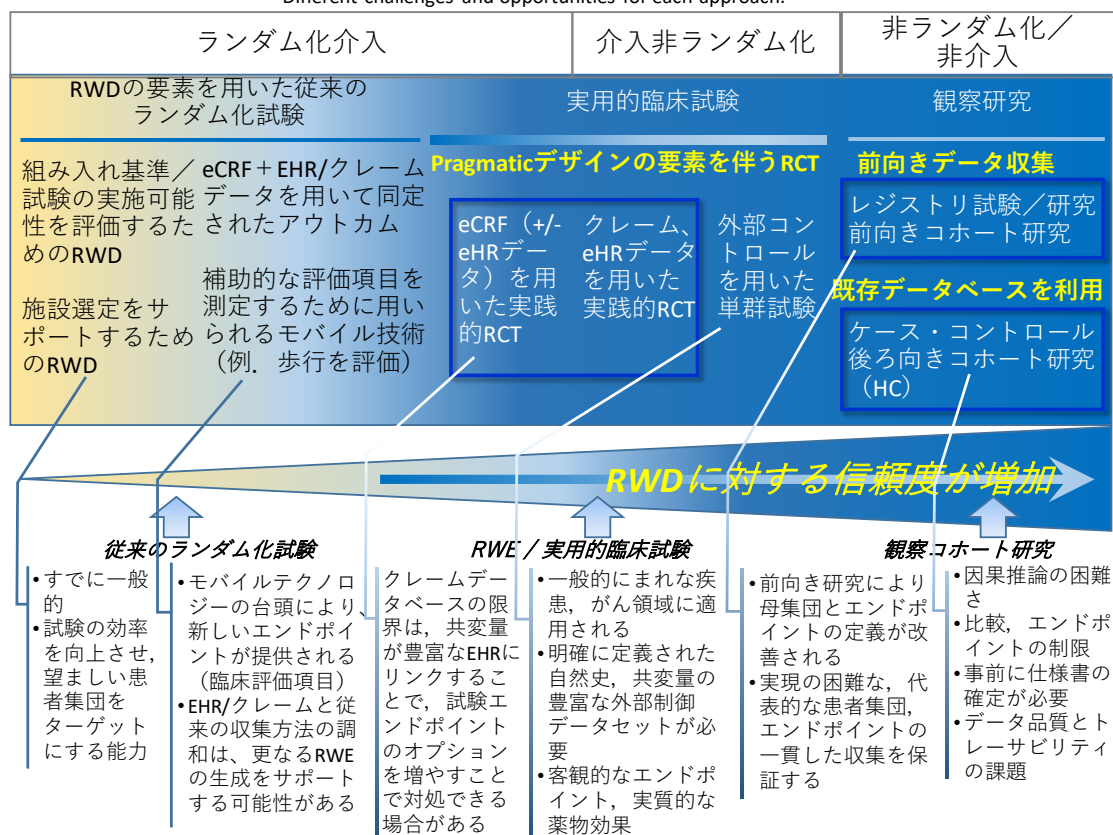


図 1 Framework For FDAs Real World Evidence Program のスライドから引用(筆者翻訳、一部改変) [2]

我々製薬企業において、RWD、RWE は疾患の臨床的理解と特徴付け、創薬ターゲットの探索、ターゲットに対するシーズの探索(既存医薬品が有する弱いオフターゲット作用の利用)、臨床予見性の向上など、図 1 に含まれない用途への期待も大きい。

本書では、主に薬事規制上の意思決定の領域に重点を置いて、上記の FDA Statement で公表された Framework の原文を脚注を含めて波線で枠囲み、重要と思われる部分を下線で示す。その下に、補足する形で RWD/RWE の利活用の場面、規制上求められる事項(品質など)、RWD の構築、RWE 生成の標準化を含むインフラストラクチャと手法を紹介する。その中で原文(翻訳を含む)を引用する場合は「イタリック」で表示する。Framework が触れていない事項、反する事項は補遺として別途紹介する。

「報告書の終わりに」(69ページ)は全体のまとめとなっているので、こちらから読んでいただくと理解に役立つであろう。

なお、Framework中を除き、本報告書で参照しているWEB上のリンクの最終アクセスは全て2020年1月31日である。

Framework For FDAs Real World Evidence Program

December 2018

Introduction

The 21st Century Cures Act (Cures Act),¹ signed into law on December 13, 2016, is designed to accelerate medical product development and bring new innovations and advances faster and more efficiently to the patients who need them. Among other provisions, the Cures Act added section 505F to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&CAAct). Pursuant to this section, the Food and Drug Administration (FDA) has created a framework for evaluating the potential use of real-world evidence (RWE) to help support the approval of a new indication for a drug² already approved under section 505(c) of the FD&CAAct or to help support or satisfy drug post-approval study requirements.³ In addition to drug and biological products approved under section 505(c), this framework is also intended for application to biological products licensed under the Public Health Service Act. The framework does not cover medical devices.⁴

¹ [Public Law 114-255](#)

² For purposes this framework, unless otherwise noted, the term drug refers both to a drug approved under section 505(c) or (j) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) and to biological products licensed under section 351 of the Public Health Service Act (PHS Act) 42 USC 262.

³ In this document, when we refer to the use of RWE to support a regulatory decision, we mean that the evidence provides support for or helps provide support for the regulatory decision.

⁴ FDA issued the guidance Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices on August 31, 2017.

FDA による RWD 及び RWE の意思決定への利用は 2016 年 12 月 13 日に成立した The 21st Century Cures Act 及び連邦食品医薬品化粧品法 (FD&CAAct SEC. 505F. 補遺 3 参照) により FDA に義務付けられたものである。制定の意図は “FD&CAAct のセクション 505(c) に基づき既に承認された医薬品^{注c}の新効能・効果の承認を支援するため、又は医薬品承認後の試験要件を支援又は満たすために、現実世界の証拠(RWE)の潜在的使用を評価するための枠組みを構築することである。その対象は”第 505 条(c)に基づいて承認された医薬品及び生物学的製剤に加えて、この枠組みは、公衆衛生法に基づいて許可された生物学的製剤への適用も意図されている。この枠組みは医療機器を網羅していない”と説明されている。

FDA’s RWE Program will be multifaceted. It will involve demonstration projects, stakeholder engagement, internal processes to bring senior leadership input into the evaluation of RWE and promote shared learning and consistency in applying the framework, and guidance documents to assist developers interested in using real-

注c この枠組みでは、特に指定のない限り、「医薬品」という用語は、連邦食品医薬品化粧品法(FD & CAAct)第 505 条(c)又は(j)に基づいて承認された医薬品、及び[公衆衛生法\(PHS 法\)第 42 条, USC 262 の第 351 条](#)に基づいて許可された生物学的製剤の両方を指す。

world data (RWD) to develop RWE to support Agency regulatory decisions. This document outlines the framework FDA plans to use to implement its RWE Program.

21 USC 355g に framework として (A) 進行中の安全監視, 観察研究, 登録, 請求, 及び患者中心の成果研究活動を含む, RWE の出所. (B) データ収集活動におけるギャップ. (C) RWE の収集と分析のための標準と方法論. (D) このセクションの下で確立されたプログラムが取り組む優先分野, 残りの課題, 及び潜在的なパイロットの機会を含むことが定められている. また, Framework の目的は FD&CAct 第 501 条 (c)に基づき既に承認された医薬品及び生物学的製剤の新効能・効果の承認を支援するため, 又は医薬品承認後の試験要件を支援又は満たすためであるが, 対象には公衆衛生法 (PHS 法) に基づいて許可された生物学的製剤も含まれている. なお, 医療機器は別のガイダンスがあり, Framework の対象ではない.

第 1 節 Definitions of Real-World Data and Real-World Evidence

Section 505F(b) of the FD&C Act defines RWE as “data regarding the usage, or the potential benefits or risks, of a drug derived from sources other than traditional clinical trials” (21 U.S.C. 355g(b)).⁵ In developing its RWE program, FDA believes it is helpful to distinguish between the sources of RWD and the evidence derived from that data. Evaluating RWE in the context of regulatory decision-making depends not only on the evaluation of the methodologies used to generate the evidence but also on the reliability and relevance of the underlying RWD; these constructs may raise different types of considerations. For the purposes of this framework, FDA defines RWD and RWE as follows:

⁵ The definition of RWE provided by section 3022 of the Cures Act was subsequently revised by a technical amendment in Section 901 of the FDA Reauthorization Act of 2017 (Public law 115-52).

Real-World Data (RWD) are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources.

Real-World Evidence (RWE) is the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD.

Examples of RWD include data derived from electronic health records (EHRs); medical claims and billing data; data from product and disease registries; patient-generated data, including from in-home-use settings; and data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices. RWD sources (e.g., registries, collections of EHRs, administrative and medical claims databases) can be used for data collection and, in certain cases, to develop analysis infrastructure to support many types of study designs to develop RWE, including, but not limited to, randomized

trials (e.g., large simple trials, pragmatic clinical trials) and observational studies (prospective or retrospective).⁶

⁶ Randomized and observational study designs are discussed further in this framework. For a discussion about large simple trials, see Peto et al. 1995 and Eapen et al. 2014. For a discussion about pragmatic clinical trials, see Ford and Norrie 2016.

Framework では法 21 U.S.C. 355g(b)の規定により、RWE を“従来の臨床試験以外の情報源に由来する薬物の使用、又は潜在的な利益もしくはリスクに関するデータ”と定義し、その評価は“RWD そのものの信頼性及び妥当性に依存する”と述べている。ここから、RWE は RWD から得られるものであるように読み取れる。しかし、これは診療録など既存の記録の 2 次利用のみを示しているのではない。FDA が後援し、国立科学アカデミーの主催により 2017 年 9 月に開催された第 1 回ワークショップ^[3]において、Kaiser Permanente (KP) ワシントンヘルス研究所の Gregory Simon は RWE が RWD とは異なること、RWE がランダム化比較試験 (RCT) を含む多くの情報源からもたらされる可能性があることを強調している。また、RWE には、FDA の所属者を含め、意思決定者の質問に正しく答えるように設計されている必要性があると指摘されている。

つまり、規制当局、保険償還などの意思決定者が知りたいのはその薬が対象患者の状態、選択・併用可能な他の治療を含めた実際の治療状況下において目的とする機能・効果が得られるか否かである。

別の表現を用いれば、“従来の臨床試験”の対象（標的集団）及び比較対象を含めた成績が承認後の実診療の良い推定とはなっていない。行政、保険者、医師、患者といった各立場の対象となる患者（集団）における効果・機能を推定できる evidence としての RWE が求められている。こういった課題への対処の一つとして pragmatic clinical trial があるが、臨床試験の計画において組入れ基準と除外基準により、その薬剤等の想定される市販後の対象集団の何割が除かれるかを RWD により確認することでも、その臨床試験の RWE らしさを評価できると考える^{注 d}。

検証を目的とした典型的な RCT は explanatory（説明的）とされ、可能な限り、他の要因の影響を排除した実験的状況下で介入の効果（有効性）が測定される。対して、pragmatic clinical trial を含む RWE による実践的評価では、評価対象の治療方法の実際の臨床（に近い）の条件下での価値（有用性）が対象となる。このため、①RCT では代替えのエンドポイントが用いられる場合があるのに対して、真のエンドポイントが対象となる、②RCT では組入れ/除外基準で試験参加者を制限するのに対して、実臨床の多様性を可能な限り反映させる、③RCT では比較対象はプラセボが望ましいのに対して、現時点で最良の治療が用いられる、④RCT では治療の変更はルールにより制限されるのに対して実臨床の対応がとられる。というように、RWE となる実践的成績は、評価対象の治療方法を用いた場合の総合的な成績となる。

注 d RWE は RWE である/ないの 2 択ではなく、濃淡があると考え、RWE の要素である“pragmatic”について、臨床試験の pragmatic らしさを評価するツールが作成されている。^[118]

Framework では、“RWD は、様々な情報源からルーチンに収集された患者の健康状態及び/又は医療提供に関するデータである。”と定義されている。これを新薬承認や市販後の監視活動に用いることは既存データ・情報の二次利用となる。しかし日本の使用成績調査のように、実診療下で生じるデータを目的をもってプロスペクティブに記録・収集される場合がある。記録済データの二次利用の多くの場合、実診療で生じた情報のうち構造化データとして記録されたものだけが対象となる。例えば患者が訴えた軽微な医薬品の副作用の可能性のある症状は自由記載の文書情報には記載されても、構造化データとしては記録されにくい。また、疾病の重症度が病態・症状として文章として記載はされているが、重症度の分類としては記載されていないなど評価結果の情報も欠損を生じやすい。しかし、後者の RWD をプロスペクティブに収集する場合は目的に必要であればこういったルーチンに構造化データとしては記録されにくい情報も構造化データとして利用が可能となる。つまり、RWD には Framework が定義しているような診療録など、研究・調査の目的以外でルーチンに記録されたデータを個別の目的に合わせて二次利用する形式の他に、発生は real world であるが、特定された研究・調査の目的に合わせてデータの構造化、分類・コード化、評価結果の収集が行われるものの 2 種類がある。RWD は実診療で生じる（得られる）情報・データであり、必ずしも“実診療で機械的に処理可能な形式で記録されているデータ”とは限らない。このため、臨床試験、プロスペクティブに行われる観察研究からも RWE を得ることができる。

【関連する概念】

《規制上の意思決定における RWD / RWE の潜在的な利点》

Framework に先だって 2017 年 9 月に Duke 大学のアカデミアらにより作成されたホワイトペーパー「A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence」には RWD/RWE の利点として以下の 4 点があげられている。

- ・ 従来の RCT の実施が非現実的である状況でのエビデンスの創出を可能にする（例：希少疾患など）。
- ・ 従来の RCT では通常対処されない重要な証拠のギャップを埋める（例：複数の併存疾患、長期転帰などを伴う患者での製品の実際の使用）。
- ・ スポンサーが、支払者と患者にとってより有用である可能性のある有効性の主張を裏付ける証拠を生成できるようにする。
- ・ いくつかの規制上の決定のために、証拠を開発する時間とコストを大幅に削減できる。

《Selective Inference》

selective inference（選択的推測）とは、データ、目的事象に何らかの基準をあてはめてその一部の標本あるいは要因（データ項目）を用いて推定や検定を行う場合にデータと仮説

の選択が推定に影響(バイアス, 狭い信頼区間)を与えることに対処する手法である [4], [5]. 選択によるバイアスは典型的な例として出版バイアスや, 事後的仮説検定であるが, 「データを見て何か関連が見いだせそうな仮説を選ぶこと」は仮説選択によるバイアスを生じ, selective inference の対象である. Framework の第 2 章第 3 節第 3 項の観察研究の透明性を形成する概念である.

Selective Inference には普段意識していないが, 例えば FAERS ^{注 e}などを用いた統計的な Signal detection において, 対象薬剤におけるイベント数が少数の場合に信頼性が低いため 3 件以上のみで計算を行うことも selective inference の対象である.

第 1 項 Clinical Trials and Observational Studies Covered by the RWE Program

It is important to distinguish among the trial designs and studies that will be covered by the RWE Program. Under FDA's RWE Program, evidence from traditional clinical trials will not be considered RWE. However, various hybrid or pragmatic trial designs and observational studies could generate RWE. FDA's RWE Program will cover clinical trials that generate RWE in some capacity (i.e., sources other than traditional clinical trials) and observational studies.

Clinical Trials. For the purposes of this framework, a clinical trial is defined as a research study in which one or more human subjects are prospectively assigned to one or more interventions (which may include placebo or other control) to evaluate the effects of those interventions on health-related biomedical or behavioral outcomes.⁷

Although there is no single definition of a traditional clinical trial — and indeed trials vary considerably in design and conduct — for the purposes of this framework, FDA generally considers a traditional clinical trial to be one that is usually supported by a research infrastructure that is largely separate from routine clinical practice and is designed to control variability and maximize data quality. A traditional clinical trial is more likely to have restrictive eligibility criteria that are designed to ensure that the participants have the disease of interest or have characteristics in which detection of a drug effect (if one is in fact present) is more likely than it would be if the population were less precisely defined. Traditional clinical trials are usually randomized, double-blind trials in which both the investigator and patient are unaware of which treatment

^{注 e} FDA's Adverse Event Reporting System, 市販医薬品の副作用自発報告データベース. US 国内だけでなく, US 外からの報告も公開されている. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>

is being administered. These trials typically use separate procedures and/or identified research personnel, or both, to collect specified data using standardized procedures and detailed case report forms (CRF) that are separate from routine medical records, although some data (e.g., locally obtained lab data) may be transcribed from those records into the CRF. Personnel follow specified protocol directives to conduct scheduled monitoring and encourage precise adherence to study procedures.

Some clinical trials may use hybrid design. For example, certain elements of a clinical trial could rely on the collection and analysis of RWD extracted from medical claims, EHRs, or laboratory and pharmacy databases. Researchers could collect other data specifically for the trial, such as results of exercise stress tests or radiographic analyses, using methods typical of a traditional clinical trial. A hybrid trial could use RWD for one clinical outcome (e.g., hospitalization, death), while other elements were more traditional (e.g., specified entry criteria, monitoring and collection of additional study endpoints by dedicated study personnel). FDA will consider these hybrid trial designs to have the potential to generate RWE. Clinical trial designs can also include some elements that more closely resemble routine clinical practice, which are sometimes described as “pragmatic” elements. These pragmatic clinical trials often rely on RWD and have the potential to generate RWE.

⁷ In this document and for purposes of the RWE program, we also refer to a clinical trial as a type of clinical study. This should not be read to suggest that FDA considers clinical trials to be studies under section 505(o), which authorizes FDA to require postapproval clinical trials and studies under specific conditions.

Observational Studies. For purposes of this framework, observational studies are non-interventional clinical study designs that are not considered clinical trials. FDA considers a retrospective observational study to be one in which the study identifies the population and determines the exposure/treatment from historical data (i.e., data generated prior to the initiation of the study). The variables and outcomes of interest are determined at the time the study is designed. In a prospective observational study, the population of interest is identified at the start of the study, and exposure/treatment and outcome data are collected from that point forward. The start of the study is defined as the time at which the research protocol for the specific study question is initiated. Observational clinical studies might be another way to generate RWE that is relevant to effectiveness determinations. Therefore, the RWE Program will also consider the evaluation of observational clinical studies using RWD to support product effectiveness determinations.

Framework では、RWD を用いたハイブリッドデザインの臨床試験，あるいは pragmatic trial design や観察研究等を RWE を生成する試験・研究とみなしている。Framework では、臨床試験及び観察研究を以下のように定義しており、本報告書でも同じ定義を用いることとする。

“臨床試験：Framework では、臨床試験を健康に関連する生物学あるいは行動に関するアウトカムに対する介入の効果を評価するために、複数のヒト被験者を複数の介入（プラセボ又はそのほかの対照を含む）にプロスペクティブに割り付ける調査研究と定義している。Framework では、FDA は従来の臨床試験（traditional clinical trial）を日常の臨床診察とは大きく異なる研究インフラによりサポートされており、変動性をコントロールしデータの質を最大化するようデザインされたものとみなす。従来の臨床試験は、より厳格な適格基準を持つ傾向がある。その適格基準は、興味がある疾患を有する、あるいは（実際に効果があれば）薬効を検出しやすい特徴を持つ参加者を確保するようにデザインされている。従来の臨床試験は、通常は無作為化二重盲検試験であり、治験責任医師と患者の双方ともに、どの治療が実施されているか分からない。これらの試験では、標準化された手順及び詳細な症例報告書(CRF)を用いて、通常診療とは異なる特定のデータを収集するために、実診療とは別の手順及び/又は特定された研究職員、あるいはその両方が用いられるのが典型的であるが、一部のデータ（例えば、医療機関で得られた検査データ）は施設の通常診療記録から CRF に転記されることがある。職員は、規定された治験実施計画書の指示に従い、定期的なモニタリングを実施し、試験手順の厳密な遵守を奨励する。

試験の特定の要素を RWD の収集・解析により代替したハイブリッドデザインを用いる臨床試験もある。ハイブリッド試験を利用することで、入院・死亡といった臨床アウトカムには RWD を用いる一方、特定の登録基準、モニタリング及び試験に特化したエンドポイントの収集は通常の臨床試験と同様に行うことができる。FDA は、ハイブリッド試験デザインが RWE を創出する可能性があると考えている。臨床試験デザインには、通常の臨床診療によりよく似たいくつかの要素も含まれており、これらはときに「pragmatic」な要素と呼ばれる。これらの pragmatic な臨床試験はしばしば RWD を利用し、RWE を創出する可能性がある。”

“観察研究：Framework の中で、観察研究は、臨床試験とはみなされない非介入的治験デザインと定義される。FDA は、レトロスペクティブな観察研究を、集団を特定し、過去データ（すなわち、研究開始前に得られたデータ）から曝露/治療を決定する研究の一つと考えている。対象とする変数及びアウトカムは、試験計画時に決定する。プロスペクティブ観察研究では、対象集団を研究開始時に特定し、その時点から曝露/治療及びアウトカムデータを収集する。研究開始は、特定の研究仮説に対する研究プロトコルが開始された時期と定義される。観察臨床研究は、effectiveness の判断に関する RWE を創出する別の方法となる可能性がある。したがって、RWE プログラムは、製品の effectiveness の決定を支援するために RWD を用いた観察臨床研究の評価も考慮する。”

2019年3月15日に開催された CDER SBIA Webinar Series ^[6]においても、図 1 と同様の図を用いて臨床試験／観察研究に RWD/RWE を利用する目的及び利用した際の試験／研究デザインがまとめられている。RWD に対する信頼度が増えるに従い、試験の評価に積極的に RWD を利用する、また従来の RCT と観察研究の中間地点に RWD を用いた RCT が位置することが分かる。

第2節 Scope of RWE Program Under 21st Century Cures Act

“As the breadth and reliability of RWE increases, so do the opportunities for FDA to make use of this information.”

Scott Gottlieb, FDA Commissioner National Academies of Science, Engineering, and Medicine, Examining the Impact of RWE on Medical Product Development, September 19, 2017

Under the Cures Act, FDA’s RWE Program must evaluate the potential use of RWD to generate RWE of product effectiveness to help support approval of new indications for drugs approved under FD&C Act Section 505(c) or to help to support or satisfy postapproval study requirements. FDA’s RWE Program will also apply to biological products licensed under section 351 of the Public Health Service Act.

RWD can also be used to improve the efficiency of clinical trials, even if not used to generate RWE regarding product effectiveness. For example, RWD can help with:

- ・ Generating hypotheses for testing in randomized controlled trials
- ・ Identifying drug development tools (including biomarker identification)
- ・ Assessing trial feasibility by examining the impact of planned inclusion/exclusion criteria in the relevant population, both within a geographical area or at a particular trial site
- ・ Informing prior probability distributions in Bayesian statistical models
- ・ Identifying prognostic indicators or patient baseline characteristics for enrichment or stratification
- ・ Assembling geographically distributed research cohorts (e.g., in drug development for rare diseases or targeted therapeutics)

RWE の利用は 2016 年 12 月 13 日に発行した [21st Century Cures Act](#) の [TITLE III-DEVELOPMENT Subtitle C-Modern Trial Design and Evidence Development Sec. 3022](#).

[Real world evidence](#)に基づいて推進されている。作成すべきフレームワーク、各種ガイダンスは [21 USC 355g](#) で定められている。その中で、RWE は“「現実世界の証拠」とは、無作為化臨床試験以外の情報源から得られた薬物の使用法、潜在的な利益又はリスクに関するデータを意味する。”と定義されている。また、一般的な目的として 21 USC 355c（小児への適用）により承認された医薬品に対する新しい適応症の承認を支援すること、承認後の研究要件を支援することとされている。（Framework の RWD が役立つ範囲は [21st Century Cures Act](#) の RWE より広く書かれている）

21st Century Cures Act によるガイダンス等成果物一覧は

<https://www.fda.gov/regulatory-information/21st-century-cures-act/21st-century-cures-act-deliverables> を参照

整理すると、Framework での RWE は規制当局の意思決定に直接利用する根拠であり、RWD の利用はより広範囲に直接/間接を問わず、意思決定に利用（提出）されるデータを取得することの支援に用いることができる。これは Framework における RWE 及び RWD の役割である。我々製薬企業においては、比較を伴わない観察研究、断面研究から得られる情報が有用である場合があるなど、より広い役割がある。

Because the use of RWD to improve efficiencies of drug development programs that rely primarily on traditional clinical trials is already well established and generally encouraged by FDA, that approach will not be the focus of this framework. The framework covers the use of RWE in the other areas described in this document.

“伝統的な臨床試験に主として依存する薬剤開発プログラムの効率を改善するために RWD を使用することは、すでに十分に確立されており、一般的に FDA は奨励しているのでこのアプローチはこの枠組みの中心とはならない。”と、通常の臨床試験を改善するための RWD の利用はこの Framework の対象ではないことが明記されている。例えば、FDA は臨床試験を改善するために 2004 年にホワイトペーパーを公表し、2006 年に Fact Sheet を公表した Critical Path Initiative^[7]活動によりバイオマーカーの探索、Adaptive Design を含む新しい臨床試験方法の推進、薬剤（PK-PD）モデル、病態モデル、臨床試験モデルを統合した Model-based clinical drug development (MBDD) の活用による臨床試験の効率化の提案やガイダンスが公表されている。MBDD の病態モデルの構築には RWD が利用可能とされる。また、FDA が Framework を紹介するスライド（図 1）にあるように、RWD を用いた、臨床試験の患者組み込み基準/試験の実行可能性の評価、試験実施施設の選定、試験の効率を向上させ、望ましい患者集団をターゲットにするなどはすでに一般的に行われている。これらは RCT の試験デザインと成功確率の向上及び試験期間の短縮を行うもので従来の意思決定フレームワークの範囲内である。

第1章 Current Use of RWD for Evidence Generation

第1節 Generating Evidence Regarding Safety and Effectiveness

FDA has a long history of using RWE to monitor and evaluate the safety of drug products after they are approved (postmarket). FDA's primary source for executing pharmacoepidemiologic queries and studies is electronic health data (medical claims and pharmacy dispensing data) in the Sentinel System, which as of August 2018 has data on more than 100 million individuals within a network of 18 data partners and collaborating institutions.⁸ Multiple data sources are often queried to conduct an analysis of how drugs and biologics are used and to evaluate safety issues. FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) perform safety monitoring studies through pharmacoepidemiologic research projects under the Sentinel Initiative (Ball et al. 2016).

⁸ A list of collaborating institutions is available at <https://www.sentinelinitiative.org/collaborators>

FDAにより2番目のシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) 選択阻害薬 (消炎鎮痛剤) として1999年に承認されたVioxx (一般名rofecoxib) が長期使用による心血管イベントリスクにより2004年に自主的に市場撤退した。この事件を契機に医薬品の市販後の安全性監視に対するFDAの責任と権限の強化の必要性が提起され、2007年9月にFDAの機能強化等を規定するFDA改革法 (Food and Drug Administration Amendments Act : FDAAA) が制定された。The Sentinel System^[8]は、このFDAAAに基づいて構築された複数のHMO (保険者) と病院のデータを統一の手続きで分析する仕組みである。(補遺2 参照)

Based on the identification of a safety concern, FDA may begin planning for a study using the Sentinel System even before a drug is approved. FDA first designs a query that can be executed by the Sentinel System data partners to provide information on the safety question. In addition, FDA designs studies to examine safety questions identified after a drug is approved. For example, FDA used the Sentinel System to evaluate the risk of stroke after using antipsychotics (Taylor 2017), the risk of seizures after using ranolazine (Eworuke 2017), and the risk of venous thromboembolism after an extended or continuous cycle of oral contraceptives (Meony 2017).

以下に、Sentinel を用いた評価として引用されている 3 件の論文を紹介する。

Taylor, L.G. (2017). A Snapshot of the First Year Antipsychotics and Stroke Risk [9]

高齢者を対象とした疫学調査により定型抗精神病薬の使用患者は非定型抗精神病薬の使用患者に比べて脳卒中リスクが高いことが示唆されている。特に複数の研究ではハロペリドールのリスク増加が報告されているため、認知症でない非高齢者におけるリスク評価の目的で、懐古的コホートデザインによる研究が行われた。その結果、定型抗精神病薬の新規使用者は非定型抗精神病薬の新規使用者に比べて脳卒中リスクの増加は認められず、ハロペリドール単独では有意ではないが増加傾向が認められた。また、SSRI^{注f}使用患者における非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬を開始する患者との比較では16日以降で有意でない増加傾向が認められた。イベント数も少なく、交絡要因の検討も不十分であるが、この結果は規制の観点から定型抗精神病薬を服用している非高齢/非認知症患者の脳卒中リスクの添付文書への記載の根拠とはならないとされた。

Eworuke, E. (2017). A Snapshot of the First Year Risk of Seizures Associated with Ranolazine [10]

ラノラジンは、2006年に承認されたのち、2016年2月にFAERSの自発報告データから痙攣の11症例のレビューが行われた。11例中7例は投与開始後10日以内に生じており、意味のあるSignalと考えられたため、Sentinel Systemを用いてSelf-controlled risk interval design（投与後10日間と11日から32日間）によるリスク評価が行われた。抗てんかん薬を併用している患者11名の相対リスクは2.4（95%信頼区間[CI]: 0.7-7.9）であるのに対して非併用患者28名では1.1（95%CI: 0.5-2.6）であった。背景別の分析結果を踏まえて、まずラノラジンの使用における痙攣は稀であり、併用、てんかんの合併など交絡による可能性が考えられることからSignalは棄却された。

Moeny, D. (2017). A Snapshot of the First Year Venous Thromboembolism after Continuous or Extended Cycle Oral Contraceptive Use. [11].

経口避妊薬合剤（COC）は、避妊の適応で承認されたが、ニキビ、月経前気分障害にも使用されている。COCに含まれるエストロゲンは静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが高まることは知られているが、配合されるプロゲステインの種類によってもリスクは異なる。2007年にCOCの持続製剤であるLybrelの承認にあたって、リスクプロファイルが異なっていたかどうかの懸念から市販後要件（PMR）としてVTEのリスクを評価するためのデータベース安全性調査が行われたが、2011年のジェネリック薬の発売によりLybrelのPMRは打ち切られた。懐古的コホート研究の結果は、VTEリスクのわずかな増加が示されたが、調整解析によるハザード比の減少が大きく、残留交絡によるVTEリスクの過大評価の可能性が考えられ、絶対リスク差も1万人年あたり3.5人とわずかであった。

注f 選択的セロトニン再取り込み阻害薬, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

上記のように、FDA は、承認後の安全性リスク評価に RWD を用いるほか、以下のように、承認前から Sentinel を用いた安全性評価を計画する場合がある。

“FDA may begin planning for a study using the Sentinel System even before a drug is approved”の事例。

ブリナツモマブ：フィラデルフィア染色体陰性 B 前駆細胞 B 細胞性急性リンパ性白血病の適応症について、単一介入群試験成績とヒストリカルコントロールを比較した結果を基に承認申請し、2014 年に FDA から迅速承認を受けた。（次の第 2 節で書かれている）

Clementia 社が開発中の palovarotene：希少疾患である進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP）に対する単群試験成績を、外部対照群として、ヒストリカルデータ（過去の臨床試験におけるプラセボ群のデータ）及びプロスペクティブな多施設共同 FOP 自然歴研究成績と比較評価した結果を基に FDA に申請されたようである。

Sentinel System の Assessments in Sentinel’s Active Risk Identification and Analysis (ARIA) [12]には 2020 年 1 月時点で表 1 の 10 件が掲載されている。

表 1 ARIA Analyses for Safety Issues Identified During Review of New Applications and Supplements

Drug Name	Outcome Assessed	ARIA Analysis	Related Links	Date Posted
Ibsrela (tenapanor)	Inflammatory bowel disease	TBD	Approval letter	09/16/2019
Skyrizi (risankizumab)	Lymphoma	Level 2	Approval letter	08/06/2019
Invokana (canagliflozin)	Renal cell carcinoma	Level 2	Efficacy supplement approval letter	03/04/2019
Ablysinol (dehydrated alcohol)	•Heart failure •Ventricular arrhythmia •Atrioventricular block •Septal myectomy •Death	Level 2	Approval letter	10/22/2018
Annovera (segesteron acetate and ethinyl estradiol vaginal system)	Early detection of: •Venous thromboembolism •Arterial thromboembolism	Level 3	Approval letter	9/24/2018

Drug Name	Outcome Assessed	ARIA Analysis	Related Links	Date Posted
Ilumya (tildrakizumab)	Lymphoma	Level 2		5/25/2018
Sinuva (mometasone furoate)	• Cataracts • Glaucoma • Nasal perforation	Level 1	Approval letter	12/18/2017
Tremfya (guselkumab)	Lymphoma	Level 2		9/29/2017
Stelara (ustekinumab)	Serious infections	Level 2		8/23/2017
Siliq (brodalumab)	• Hospitalized neutropenia • Serious infections • Myocardial infarction and stroke	Level 2		8/23/2017

CDER and CBER also perform pharmacoepidemiologic studies in collaboration with other Federal partners including the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) and the Veterans Health Administration. In addition, CDER uses the Clinical Practice Research Datalink, which captures United Kingdom longitudinal patient-level EHR data. CDER uses RWD from the Centers for Disease Control and Prevention National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project, an active surveillance system operating in approximately 60 hospital emergency departments across the United States to specifically evaluate drug abuse, misuse, and the potential for self-harm.

Sentinel 以外に、US の公的医療保険データに加えて、UK の診療情報データベースも利用することが述べられている。既に Sentinel System は、2000 年から 2018 年までに収集された 3 億 1,080 万の累積患者 ID、年間では 7 千万 ID 規模となっているが、これとは別に 1 億 1 千万人規模の診療報酬請求データであるメディケア・メディケイドの利用が行われており、両者の結果が食い違った事例がある [13], [14]。

CPRD 注^gは UK のかかりつけ医の電子カルテ（GPRD 注^hが提供）によるデータベースである GPRD を元に Hospital Episode Statistics (HES) Admitted Patient Care (HES APC) data, HES の画像データなどをリンクさせた匿名化データベースである。（第 2 章第 2 節第 2 項参照）

In addition, CBER has created focused surveillance efforts within the Sentinel System for vaccine safety, using the Post-Licensure Market Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) system, and for blood components and blood derived products with the Blood Surveillance Continuous Active Surveillance Network (BloodSCAN). In September 2017, CBER launched the Sentinel Biologics Effectiveness and Safety (BEST) system, an expansion of the Sentinel Initiative and other evidence generation capabilities that adds a number of new data sources, including EHR and medical claims data, new analytic tools, and new collaborating institutions.

Blood Surveillance Continuous Active Surveillance Network (BloodSCAN), Sentinel Biologics Effectiveness and Safety (BEST) [15]

米国 FDA の Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) は、生物製剤を規制し、安全性と有効性の確保を行っている。CBER の対象は血液及び血液・細胞組織製剤、ワクチン及び遺伝子治療が含まれる。CBER はこれら製品のライフサイクル全体を通して安全性を評価するため、次のプログラムを規制上の意思決定プロセスに統合している。BloodSCAN は Sentinel System では Blood Safety Continuous Active Surveillance Network (BloodSCAN) と表記され、血液と血液製剤の安全性監視に焦点を当てた Sentinel System のサブコンポーネントである。BloodSCAN は、市販前及び市販後の様々な血液製剤の安全性の評価にも利用されてる

Postlicensure Rapid Immunization Safety Monitoring ([PRISM](#)) [16]

ワクチンの安全性監視に焦点を当てた Sentinel System のサブコンポーネント。PRISM は市販前及び市販後のレビュー中に特定された潜在的な安全性シグナルの改良と評価のために展開されている。

注^g The Clinical Practice Research Datalink, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency と the National Institute for Health Research (NIHR)が共同で後援している。CPRD は、英国全土の GP ネットワークから匿名化して収集した患者データに様々な健康関連データがリンクされている。
<https://www.cprd.com/linked-data>

注^h General Practice Research Database

Mini Sentinel は Sentinel System となり、データパートナーがローカルデータに対して分散プログラムを迅速に実行できるようにする標準データ構造である SCDM が導入されている。また、SCDM に対して監視、分析を自動化するツール、医療製品使用状況を集計するクエリを簡便に作成できる Web アプリケーションの開発に加えて、Sentinel System のデータパートナー以外に Medicare Claims Synthetic, IBM の MarketScan® Research Databases を SCDM に変換して Sentinel System と同様に分析可能にするプログラムが開発されている^{注i}。

However, the use of RWE to support effectiveness determinations is much more limited. For example, CBER has used CMS data to evaluate the comparative effectiveness of preventative vaccines, including standard-dose and high-dose (Izurieta et al. 2015); egg-based, cellbased, and adjuvanted influenza vaccines (FDA et al. 2018); and the effectiveness of a herpes zoster vaccine (Izurieta et al. 2017).

Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE^[17] のIV章に各種の申請資料に RWE を使用する目的として次が例示されている。

- ・新製品の承認の有効性又は安全性を裏付ける証拠を提供する（例：無作為化臨床試験で RWD ソースから有効性又は安全性の結果に関する情報を収集する）
- ・以下を含む、承認された製品の標示変更をサポートする証拠を提供すること：
 - －効能の追加又は変更
 - －投与量、投与計画、又は投与経路の変更
 - －新しい母集団への適用
 - －他と比較した有効性情報の追加
 - －安全情報を追加する
 - －その他の標示の変更

この第1章第1節では現在までの RWE の実際の使用実績として、FDA が安全性監視において主要な情報源である Sentinel System を用いて色々な疾患領域で監視活動を実施してきたこととその実績の解説、Sentinel System 以外のデータソースとしてのメディケア・メディケイド・サービスセンター(CMS)や退役軍人保健局、CPRD、全米疾病管理予防センター全米電子傷害サーベイランスシステムを利用していること、さらに Sentinel System のサブコンポーネントとしての PRISM, BloodSCAN, BEST システムを作成して分析ツールやデータソースの拡張を実施していることの解説がなされている。有効性に関しては、RWD

注i 補遺2 参照

及び RWE は利用されてはいるものの、Framework は 21 USC 355g の範囲が原則であり、まだそれほど多くの実績があるわけではなく、いくつかの事例が記載されているのみである。

第 2 節 Supporting FDA's Regulatory Decisions of Effectiveness

In limited instances, FDA has accepted RWE to support drug product approvals, primarily in the setting of oncology and rare diseases. When approval is based on a single-arm interventional trial — often when using a parallel assignment control arm is unethical or not feasible and usually when the effect size is expected to be large, based on preliminary data — the supportive RWE has consisted of data on historical response rates drawn from chart reviews, expanded access, and other practice settings.

FDA から Special Protocol Assessment Guidance for Industry が 2016 年 5 月に draft が公開され、2018 年 4 月に最終化されている [18]。また、希少疾患の自然史研究のドラフトガイダンスが 2019 年 3 月に公開されている [19]。そのなかで RWD を外部コントロールとして利用するには、疾患の重症度、病気の期間、以前の治療、転帰及び転帰の時期に影響を与える可能性のある要因を含めて、あらゆる点で治療群と非常に類似する必要があるが、慎重な計画と評価により可能であるとされている。

医薬品等の申請資料に RWD 及び RWE を用いる場合のドラフトガイダンス [17] の Appendix に、申請資料に RWD, RWE を含む場合のカバーを兼ねてチェックリストが例示されている (表 2)。

表 2 申請資料に RWD, RWE を含む場合のカバー (筆者訳)

Purpose(s) of Using RWE as Part of the Submission (Select all that apply) (提出の一部として RWE を使用する目的 (該当するものをすべて選択))
☐ To provide evidence in support of effectiveness or safety for a new product approval (新製品承認の有効性又は安全性を裏付ける証拠として) ☐ To provide evidence in support of labeling changes for an approved drug, including: (以下を含む、承認された薬物の標示変更のサポートに関する証拠として) ☐ Add or modify an indication (適応症の追加又は変更) ☐ Change in dose, dose regimen, or route of administration (投与量、投与計画、又は投与経路の変更) ☐ Use in a new population (新しい対象集団での使用) ☐ Add comparative effectiveness information (有効性の比較情報の追加) ☐ Add safety information (安全情報を追加する)

☐ Other labeling change. Specify: (そのほかの標示の変更. 詳細記載) ☐ To be used as part of a postmarketing requirement to support a regulatory decision (規制上の決定をサポートするための市販後要件の一部として使用される)
Study Design(s) Using RWE (Select all that apply) (RWE を使用したスタディデザイン (該当するものをすべて選択))
☐ Randomized clinical trial (無作為化臨床試験) ☐ Single arm trial (シングルアームトライアル) ☐ Observational study (観察研究) ☐ Other study design. Specify: (そのほかの研究デザイン. 詳細記載)
RWD Source(s) Used To Generate RWE (Select all that apply) (RWE の生成に使用される RWD ソース (該当するものをすべて選択))
☐ Data derived from electronic health records (電子健康記録から得られたデータ) ☐ Medical claims and/or billing data (医療費請求及び/又は請求データ) ☐ Product and/or disease registry data (製品及び/又は疾患登録データ) ☐ Other data source that can inform on health status. Specify: (健康状態を通知できるそのほかのデータソース. 詳細記載)

Blincyto (blinatumomab) was initially approved under accelerated approval for the treatment of Philadelphia chromosome-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, based on evidence of complete remission (CR) and duration of CR from a single-arm trial, the response rate of which was compared to historical data from 694 comparable patients extracted from over 2,000 patient records from European Union and U.S. clinical study and treatment sites (Przepiorka et al. 2015). Further study in a randomized controlled trial was required by FDA to verify the clinical benefit (Tower study NCT02013167).

Przepiorka et al. 2015^[20]の Blincyto の染色体陰性の再発性または難治性の前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病を対象とした申請の主要有効性評価は、単群試験の奏効率 (CR + CRh) の点推定値と 95%CI が用いられた。奏効率の 95%CI 下限が 34%であるのに対して、ヒストリカルコントロール (HC) から得られた CR + CRh の推定値は 24%, 95%CI は 20% - 27%であり、Blincyto の 95%CI 下限は HC CI95%上限を上回っていることから、Blincyto の有効性が支持された。

Sentinel System を活用して市販の医療製品の監視と研究に重要な機能を追加する FDA-Catalyst^[21]において、Sentinel System を用いた RCT Study の実証試験「Implementation of a Randomized Controlled Trial to Improve Treatment with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation (IMPACT-AFib)」が 2017 年 5 月から 2021 年 12 月の期間で行われている。これは、心房細動及び脳卒中のリスクが高い未治療の患者 (CHA2DS2-

VASc スコア ≥ 2) における抗凝固薬の使用を増やすための患者及び医療提供者への教育的介入の無作為化試験であり, Sentinel のインフラストラクチャを使用して既存の医療データを試験の一部として利用するように設計されている。

FDA-Catalyst はまだ実運用はされていないため, 実例は公開されていないが, 先行する Sentinel System はその WEB サイトに評価されたものがリストにされ [22], 完了したもの, 医薬品, 安全性アウトカム, 分析区分 (安全性評価, 疾患分析) といった条件で検索できる [23]。

Sentinel System の例として評価済の Montelukast 使用後の精神神経イベントについて紹介する [24]。

Sentinel の分散データベース (Sentinel Distributed Database : SDD, 補遺 2 参照) を用いて主に気管支喘息や季節性アレルギー疾患の治療に用いられるロイコトリエン阻害薬 (LTRA) である Montelukast について自殺を含む神経精神医学的イベントの数, 向精神薬の併用数の推定を目的とした探索的研究が行われた。SDD の 16 のデータパートナーに対して 2018 年 3 月 22 日に分析リクエストが送信され, 僅か 1 か月後の 4 月 22 日に Sentinel System の WEB サイトに 2 件の結果が投稿された。

結果は 2019 年 9 月 27 日の委員会で議論された [25]。

Trials Generating RWE

Randomized trial using RWD to assess dose response: ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient- Centric Trial Assessing Benefits and Long-Term Effectiveness; start date April 2016) (NCT02697916). This pragmatic clinical trial compares two commonly used aspirin doses, 81 mg and 325 mg, by randomizing 20,000 patients with a history of myocardial infarction or known atherosclerotic cardiovascular heart disease to one of the two doses. The trial uses electronic algorithms to identify potential participants from the National Patient-Centered Clinical Research Network (PCORnet) health system partners. The trial is integrated into routine clinical care with minimal inclusion/exclusion criteria and no treatment protocol requirement beyond the assignment to one of the two doses of aspirin. The trial is using EHRs and claims data (through PCORnet) to capture primary endpoints such as death, hospitalization for non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke, and secondary endpoints such as coronary revascularization procedures, hospitalization for serious bleeding, and other patient-reported outcomes (Hernandez et al. 2015).

Randomized trial using an established registry: VALIDATE-SWEDEHEART (The Bivalirudin versus Heparin in ST-Segment and Non-ST-Segment Elevation

Myocardial Infarction in Patients on Modern Antiplatelet Therapy in the Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies Registry Trial; December 2014—May 2017) (NCT02311231). This trial was a registry-based, multicenter trial in which patients were randomized to bivalirudin or heparin during percutaneous coronary intervention. The composite endpoint was myocardial infarction, all-cause mortality, and major bleeding at 6 months. A national population-based Swedish registry platform was used for continuous enrollment (all patients at participating centers were evaluated for enrollment), randomization, data collection (including baseline demographic data, procedural data, and clinical outcomes), and follow up (Fröbert et al. 2013).

Framework では 2 件の RWE を得るための無作為化試験が紹介されている。詳細は文献に譲り、追加の事例を紹介する。

Pragmatic real-world trial を用いたもの

Janssen 社の INVEGA SUSTENNA (paliperidone palmitate) の例 [26]

通常の臨床試験では除外される収監者、薬物乱用者を対象とするために、統合失調症と診断され、過去 2 年間に少なくとも 2 回刑事司法制度により拘留された成人の統合失調症患者を対象とした試験。月 1 回注射投与のパルミチン酸パリペリドンと毎日投与するオランザピン、クエチアピン、リスペリドンなど 7 種類の通常の経口抗精神病薬について、最初の治療の失敗又は再発までの期間を主要エンドポイントとした比較を pragmatic randomized open trial により評価し承認された。

EHR から得られた既存データの成績のみによる適用追加

Pfizer 社の Ibrance (palbociclib) の例 [27]

乳がん治療の薬に男性の乳がんの適応が追加された。この適応追加は、IQVIA Insurance database, Flatiron Health Breast Cancer database 及び the Pfizer global safety database からのデータによって FDA に承認された。The Cancer Letter による FDA, Pfizer 社, Flatiron Health へのインタビューに次の説明がされている。

- ・（2019 年 4 月時点）このような懐古的診療データによる医薬品の適用追加は初めてである。
- ・ RWD による有効性（腫瘍の変化）と安全性の評価が行われた。
- ・ EHR から抽出した匿名化データが用いられた。
- ・ 男性の乳がんはまれであるためプロスペクティブな臨床研究を実施することは不可能で、意思決定に利用できる証拠は限られている。

- ・ FDA と Pfizer 社は議論により複数の RWD から適切なソース、エンドポイント及び完全なレビュー必要な情報量が選択された。

EHR を RCT に用いる例

HARMONY Outcomes Trial [28], [29]

2 型糖尿病患者の主な心血管イベントに対する標準血糖降下療法にアルビグルチドを追加した場合の効果の評価を目的とした GSK 社が後援する国際共同試験である。すべての適格基準を満たした患者が研究への参加を希望する場合、研究参加者^{注 j}は標準治療にアルビグルチド又はプラセボを追加するグループのいずれかに 1:1 の比で無作為に割り当てられる。予定研究参加者数は合計 9400 人である。この研究は、研究参加者の通常の診療に最小限の介入で設計されている。研究参加者との接触はランダム化後 4 か月ごとに行われ、訪問の評価には、血液検査、腎臓と肝臓の機能の評価、身体検査が含まれる。約 611 の主要な有害な心血管イベント (MACE) が発生するまで継続され、試験期間は 3~5 年と推定されている。MACE には心血管死、心筋梗塞 (心臓発作)、脳卒中、不安定狭心症 (入院時の胸の痛み/圧迫/息切れ、循環器系の問題による) の入院が含まれる。イベントは独立した評価委員会により盲検下で評価された。

主な目的は MACE の発現率に関して、標準治療のみに対してアルビグルチドが標準治療に追加された場合の非劣性を評価することであるが、追加の目的として EHR に関する次の事項の補助的研究が行われている。

- ・ EHR で生成された患者のリストを使用して、試験の登録を容易にするための障壁の評価。
- ・ 電子 CRF のベースライン特性の入力に使用する EHR データの適合性の評価。
- ・ EHR データを使用して試験のフォローアップ中に関心のあるイベントの検出。

Baumfeld Andre E の論文 [30] には、FDA 及び EMA が 2010 年から 2019 年の間に迅速承認、通常の承認及び適応拡大の意思決定をサポートするために外部対照群の利用を含む RWE を利用した 22 件が表にまとめられているので参照されたい。

注 j 一部を除き、“被験者”という表記を用いず、“研究参加者”としている。

第3節 Trial Designs Using RWD to Generate Evidence

第1項 Randomized Controlled Trials Integrated into Health Care Systems

The integration of clinical trials into health care systems and capturing outcomes from clinical practice is not new. For example, in the late 1980s, researchers in Italy (Maggiono et al. 1990) conducted a randomized clinical trial at the site of routine clinical care by randomizing 11,712 patients with acute myocardial infarction to receive either standard care or standard care and 1.5 million units of streptokinase intravenously. A stated objective of the trial was to eliminate the divide between clinical research and clinical practice (Rovelli et al. 1987). Nearly all cardiac care units in Italy participated in the trial, and outcomes included in-hospital mortality and mortality at 6 and 12 months.

As previously noted, clinical trials can be integrated into the health care system and can include some pragmatic elements. Trial integration should facilitate collection of outcomes and serious adverse events using RWD. The box **Trials Generating RWE** provides examples of trials using RWD to generate evidence about the potential benefits or risks of a drug. These trials share certain characteristics, including use of outcomes when there may be less diagnostic variability, which therefore may be well captured in RWD sources. In addition, the lack of blinding is less likely to influence outcomes such as myocardial infarction or stroke.

RWD を用いたエビデンス創出のデザインとして、Framework では“実臨床を反映したヘルスケア（医療）システムと、従来の臨床試験を統合した *Pragmatic Trial* は新しいものではない”と説明されている。例として、1980 年代後半に行われた、イタリアの研究者が日常診療の臨床現場において 11,712 人の急性心筋梗塞患者を対象とした試験が紹介されている [31]。

FDA はヘルスケアシステム、すなわち日常診療とその記録システムに臨床試験を組み込むことで、アウトカムの収集、及び重篤な有害事象の収集が促進されるはずだと考えている。

Pragmatic Trial では、試験デザインにもよるが、ノイズが多くなること、群間の差が狭まることが多いため、限られた研究参加者数で実施される臨床試験に比べ、研究参加者数が多くなる。また、検査・観察の頻度や種類は少なくなるため、軽微な有害事象の検出力が低下する。一方、重篤な事象やハードエンドポイントは日常診療においても記録されやすく、検出力の低下は大きくないと考えられるため、研究参加者数の増加により、重篤な有害事象や稀なイベントの発生を捉えやすくなる。ただし、盲検下で行われない Pragmatic Trial では、アウトカムの評価にバイアスが入る懸念がある。「Trials Generating RWE」（第1章第2節）で紹介された2つの試験では、死亡や心筋梗塞などハードエンドポイントが主要な評

価項目に設定されており，診断上のバイアスが入りづらい客観的なアウトカムを利用して
いる点が共通している。

なお，2017 年度 製薬協 DS 部会 TF5「Pragmatic Trial のススメ」^[32]には，より詳細に Pragmatic Trial について解説されているので詳細はこちらを参照されたい。

第2項 Observational Studies Using RWD to Generate RWE

Observational studies have been used to support regulatory safety decisions; however, treatment assignment based upon physician judgment, rather than random assignment, creates a challenge for establishing causal inference that must be addressed to support the acceptability of observational studies for effectiveness decisions. Randomization is used to prevent bias in allocation of the intervention by creating study groups balanced for risk factors for the targeted outcome and has been considered a critical element in establishing a causal relationship between medication use and health care outcomes.

Although observational studies may provide credible evidence, there is a stronger scientific justification for deriving evidence of a drug effect from randomized controlled trials as compared to observational studies. Despite literature citing examples where observational and randomized trials have reached similar conclusions about treatment effect (Benson and Hartz 2000; Anglemeyer et al. 2014), there are also examples when effects identified in observational studies could not be reproduced in randomized trials or when the effect sizes differed in direction or magnitude (e.g., Cooper et al. 2014; Hemkens et al. 2016; Guadino et al. 2018).

FDA is aware of recent efforts to use rigorous design and statistical methods to replicate randomized trial results with observational studies and to derive general rules that might increase the chance of obtaining valid results using RWD in observational study designs (Franklin and Schneeweiss 2017). As previously noted, although some examples show concordance between randomized trials and observational studies, other examples show divergence. As recognized by the authors of a recent observational study that was designed to replicate the findings of a regulatory drug trial (Fralick et al. 2017), retrospective reviews of the literature comparing randomized clinical trial results to observational studies “provide single summarizations of the differences between these two approaches but provide few insights on the validity of individual real-world data analyses.” The authors further suggested that “to establish a meaningful baseline, the FDA will need many sets of randomized clinical trials with prospectively designed, nonrandomized analyses to

match the populations included in randomized clinical trials across a range of clinical questions, each investigated with a set of designs and methods following rigorous epidemiologic principles.”

As part of its RWE Program, FDA will evaluate the potential role of observational studies in contributing to evidence of drug product effectiveness. Efforts to replicate the results of randomized controlled trials using more rigorously designed observational studies may provide insight into the opportunities and limitations of using these designs in regulatory decisions.

安全性について規制当局の意思決定をサポートするために、観察研究から得られた RWE は用いられてきた。Framework では、“観察研究は信頼できる結果を提示できるかもしれないが、薬剤効果における *evidence* 導出の面では無作為化比較試験により強い科学的正当性がある”と紹介されている。このように、観察研究デザインを有効性の意思決定に用いる場合、無作為割り付けではなく医師の判断に基づく治療への割り付けが行われていることが課題となる。

Framework では、有効性の評価に関して観察研究結果が受け入れられるために、Franklin らの厳密な試験デザインや統計手法の使用、RWD の使用を検討し、妥当な結果を得る可能性を高める一般的なルールを模索する取り組み^[33]及び、Fralick らの観察研究で無作為化比較試験の結果を再現する取り組みが紹介されている^[34]。

Franklin 及び Fralick の論文では、RWD を利用した観察研究が有効性の面で受け入れられるような明確な基準までは明らかにしていないものの、研究の質を上げるために、以下の注意点を挙げている。

- ・ 具体的なリサーチクエッションが追求されていなければならない。
- ・ プラセボ対照比較は実施できないことから、実薬対照の比較をすることが好ましい。
- ・ 治療コホート・無治療コホートでの比較はバイアスを生じる可能性がある。治療されたこと自体が疾患の重症度を表すためである。また無治療例も、対象とする疾患のほかに優先すべき疾患があり、無治療とせざるを得ないなど、データベース外の重要な因子による結果の可能性がある。
- ・ 比較において、交絡因子・背景因子の調整方法（傾向スコアの利用等）を検討する必要がある。
- ・ 良く知られた観察研究のデザイン上の欠陥として、因果の逆転、中間変数の調整、Immortal Time Bias^[35]、Depletion of Susceptibles（感受性の減弱）がある。これらを避ける対処をすべきである。

Fralick は、観察研究が有効性の面で利用可能な場合とその限界を判断するために、より多くの実例が必要と述べている。一方で FDA としても、RWD を利用した観察研究が使用可能な場合と限界を探るプログラムを実行している。FDA は RWD を利用して、無作為化試験の再現に取り組む RCT Duplicate というプログラムを実行しており、その目的を既存の電子医療データを使用した観察研究が臨床試験の結果を再現できる状況を明らかにすることとしている [36]。

FDA はこのプログラムで、医療機関とパートナーシップを結び、約 30 もの Phase 3/4 無作為化試験の再現に取り組むプロジェクトを発表している。

RCT Duplicate とは異なるが、無作為化試験比較と観察研究の結果が異なった例として、米国 NIH で行われた Women's Health Initiative [37], [38] がある。観察研究と無作為化比較試験でホルモン補充療法に関する冠動脈疾患リスク比を試験デザイン間で比較したところ、無作為化比較試験と観察研究では異なる結論が報告された。「医療リアルワールドデータの利活用」 [39] には、乖離が生じた原因は、それぞれの試験に組み入れられた研究参加者層が異なり（無作為化試験比較にホルモン補充療法の経験が無い高齢者が集まった）、ランダム化が適切ではなかったためと紹介されている。同文書では、広く普及している治療方法を対象とした試験では、無作為化試験比較の限界として、適切な研究参加者を登録し、プラセボ群と実薬群にランダム化することの倫理的な難しさがあるとしている。観察研究と無作為化比較試験の一貫性を確認する場合には、このような試験の背景情報も考慮した上で、試験デザインの妥当性、結果の妥当性を確認する必要がある。

第2章 Framework for Evaluating RWD/RWE for Use in Regulatory Decisions

第1節 Using Trials or Studies with RWD/RWE for Effectiveness Decisions

“FDA will work with its stakeholders to understand how RWE can best be used to increase the efficiency of clinical research and answer questions that may not have been answered in the trials that led to the drug approval, for example how a drug works in populations that weren’t studied prior to approval.”

Janet Woodcock, M.D., Director, CDER

FDA 長官のメッセージとして、“FDA は、臨床研究の効率性を高めるために RWE がどのように利用されるのが最善かを理解し、承認に至った試験では回答が得られなかった可能性のある疑問、例えば、承認以前に研究されなかった集団において薬剤がどのように作用するのか、という疑問を解明する”と述べられている。Framework の対象は、全体を通して薬事規制における意思決定を目的とした範囲内であり、例えば、RWD による創薬段階の臨床予見性の向上、シミュレーションによる臨床試験のデザインの改善などは触れられていない。

As previously noted, there is considerable interest in using RWD to generate RWE to support regulatory decisions about the effectiveness of drug products. FDA has used RWD primarily in its evaluation of safety and only in limited circumstances to inform decisions about effectiveness. FDA’s RWE Program will therefore focus on exploring the potential of RWD/RWE to support regulatory decisions about product effectiveness. Specifically, FDA’s RWE Program will evaluate the potential use of RWE to support changes to labeling about drug product effectiveness, including adding or modifying an indication, such as a change in dose, dose regimen, or route of administration; adding a new population; or adding comparative effectiveness or safety information.

第1章第1節にも記載した通り、Vioxx 事件を契機に、FDA の市販後安全監視の役割が FDAAA により強化され、Sentinel initiative により Mini Sentinel が構築され、安全監視の強化について様々なトライアル、検証が行われてきた。この活動は US に留まらず、EU においては、[ENCePP](#) により EHR を含む様々な診療情報などを情報源とした安全監視技術を開発する取り組みが行われてきた。EU-GVP Module 8 には post-authorisation safety study (PASS), post-authorisation efficacy study (PAES) が定義され、運用されている。

FDA の医薬品リスクマネジメントは、PhaseIII 試験中のリスク評価に焦点を当てた市販前リスク評価（2005 年 3 月に最終化）^[40]、リスク最小化のための行動計画の開発と活用^[41]、医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価^[42]の 3 つのガイダンスにより行われている。

表 3 は市販前リスク評価のガイダンスの目次である。ここには、リスク評価に必要な一般事項として、データのサイズ（患者数）、収集する情報として長期投与、患者の多様性、用量効果が示されている。この中で「IV.B.2 多様な安全性データベース」では可能な限り、特に Phase3 試験において、市販後に使用が予想される標的集団を適切に表すのに十分なほど多様な集団を含め、結果の一般化をはかることが求められている。このように標的集団の特性を把握し、必要な多様性が得られることを評価するには RWD が必要となる。

また、「V.C 製品開発中の安全面への対応」では、FDA は低分子化合物における薬物関連の QTc 延長、薬物関連の肝毒性、薬物関連の腎毒性、薬物関連の骨髄毒性、薬物間相互作用について、すべての New Drug Application（NDA）でこれらの潜在的な影響にを評価することが重要であると考えている。ただし、薬物代謝酵素の多型、QT 延長など、特定の目的のために設計された非臨床試験及び臨床試験の実施を通常求めている。それ以外については、臨床開発プログラムで適切な評価が行われていれば、これらの効果はしばしば特定可能であると FDA は考えているため、これらの考慮事項のすべてに適切に対処するための追加データの生成や特定の試験の実施が必ずしも必要ではないと述べられている。

関連するものに、安全性シグナルの評価の手法の開発、薬剤疫学研究及びレジストリの利用などについては「医薬品安全性監視基準と薬剤疫学的評価」^[42]、「ICH E2E 医薬品安全性監視計画」^[43]がある。なお、FDA は FDAAA^[44]に基づいて市販後の調査及び試験を要求する権限がある^[45]。

表 3 Premarketing risk assessment Guidance の目次(筆者訳, 原著参照)

I. 前書き
II. バックグラウンド
A. PDUFA III のリスク管理ガイダンス目標
B. リスク管理ガイダンスの概要
III. リスク管理におけるリスク評価の役割
IV. 臨床試験中のリスク情報の生成
A. 市販前安全性データベースのサイズ
B. 市販前の安全性データベースの開発に関する考慮事項
1. 管理された長期安全性試験
2. 多様な安全性データベース
3. 臨床プログラム全体での用量効果の調査

- C. 安全性評価の一環としての予期しない相互作用の検出
- D. (実薬対照との) 比較安全データの開発
- V. リスク評価のための特別な考慮事項
 - A. 製品開発中のリスク評価
 - B. 投薬過誤の可能性の評価と最小化
 - C. 製品開発中の安全面への対応
- VI. データ分析と結果の提示
 - A. 安全信号を特定するための有害事象の説明
 - 1. コーディングの精度
 - 2. 有害事象分析中のコーディングの考慮事項
 - B. 時間的又はそのほかの関連性の分析
 - C. リスク評価への貢献としての用量効果の分析
 - D. リスク評価におけるデータプーリングの役割
 - E. リスク評価にプールされたデータを使用する
 - F. 試験からの離脱理由の厳密な確認
 - G. 長期的なフォローアップ
 - H. データ表示の重要な側面

The framework will include consideration of the following:

- 1 Whether the RWD are fit for use
- 2 Whether the trial or study design used to generate RWE can provide adequate scientific evidence to answer or help answer the regulatory question
- 3 Whether the study conduct meets FDA regulatory requirements (e.g., for study monitoring and data collection)

この Framework には“*どういった試験又は試験デザインが、規制当局の質問に答えるのに十分な科学的証拠を提供できるのかどうか*”といった検討も含むとされている。そのような RWD・RWE の利用として、例えば、Special Protocol^[18]を用いる場合に利用することや、承認後に臨床的なベネフィットの確認を要求された場合の介入試験 (confirmatory study) の代替えとできる可能性が考えられるが、他の章を含め、直接の言及はない。

FDA から 2019 年 5 月に公表された、医薬品等の申請資料に RWD 及び RWE を用いる場合のドラフトガイダンス^[17]には、RWE の提出形式は、既存の Investigational New Drug exemption (IND) に対する新しいプロトコル (RWD, RWE の利用や観察研究により創出される RWE の利用など) の提出、NDA 又は Biologic License Application (BLA) の補足に提出された最終研究報告書、RWE の使用を議論する会議パッケージなど様々な形式で行

うことができるとされている。またそのような RWD, RWE の提出として、次のような例示がされている。

- ・ RWD を使用して臨床成績または安全性データを取得する無作為化臨床試験の IND 提出（実用的かつ大規模な単純試験を含む）
- ・ RWE を外部コントロールとして使用するシングルアーム試験の新しいプロトコル。
- ・ Efficacy supplement^{注k}取得のサポートを目的とした RWE を生成する観察研究。
- ・ 安全性又は有効性をさらに評価し、規制の決定をサポートするための市販後の要件を満たすための、RWE を使用した臨床試験又は観察研究。

FDA intends to use this three-part approach to evaluate individual supplemental applications, as appropriate, and more generally to guide FDA's RWE Program. The RWE Program will involve the establishment of demonstration projects, engagement with stakeholders, the use of internal processes that bring senior leadership input into the evaluation of RWE and promote shared learning and consistency in applying the framework, and the development of guidance documents to assist sponsors interested in using RWE to support their work.

FDA はクレームデータを医薬品の有効性評価に用いることに適した分野ならびに、臨床上の疑問に関する知見を得るために、経口血糖降下薬、新規経口抗凝固薬、抗血小板薬、降圧薬、抗骨粗鬆症、喘息、COPD、心不全、抗不整脈薬、脂質低下薬など 30 件のランダム化比較試験について RWD による再現性の確認を「RCT DUPLICATE」プロジェクト^[36]として進めている。プロジェクトの Publications にその成果物の書誌事項と概略及び PubMed のリンクが掲載されている（表 4 は掲載されている書誌事項と概略をさらに要約したもの）。（Appendix の「Effectiveness Research with Real World Data to Support FDA's Regulatory Decision-Making」参照）

RCT DUPLICATE ではないが、Bartlett VL^[46]らが、2017 年の 1 年間に PubMed に掲載され、US で実施された臨床試験 220 件中、保険金請求や EHR を用いて臨床試験の結果を再現できたのは 15%であり、原因は、適応症、曝露、アウトカムの情報が得られないなどであると報告しているように、再現できる臨床試験は限られている。

^{注k} Efficacy supplement は、承認されている製品の新しい適応追加を含む、既承認製品のラベル（添付文書）の変更。

表 4 RCT DUPLICATE の成果

Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. Jessica M. Franklin, Robert J Glynn, David Martin, Sebastian Schneeweiss Clin Pharmacol Ther. 2019 Jan 13. doi: 10.1002/cpt.1351. 規制上の意思決定に無作為化されていない用いた研究を設計又は評価する際に研究者と規制当局が考慮すべき重要な問題の要約と規制当局のレビューを促進するためのプロセスの提案.
Use of Health Care Databases to Support Supplemental Indications of Approved Medications Michael Fralick, MD; Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH; Jerry Avorn, MD; Sebastian Schneeweiss, MD, ScD JAMA Intern Med; 2018 Jan 1; 178(1):55-63 適応の追加を申請する場合に、日常的なケアの設定における薬物の使用と結果に関する RWD の分析は追加適応症に関する意思決定に役立つかもしれない.
Synergies From Integrating Randomized Control Trials and Real-World Data Analyses Mehdi Najafzadeh, Joshua J. Gagne and Sebastian Schneeweiss Clin Pharmacol Ther 2017 Dec;102(6):914-916 RCT 参加者から定期的に収集された縦断的クレームデータの統合により実質的な相乗効果が得られることを提案.
When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? Franklin JM and Schneeweiss S. Clin Pharm & Ther 2017 Dec; 102(6): 924-933 規制上の意思決定のための RCT を RWD の分析により代替できるかどうかを検討する際の課題.
Comparing the performance of Propensity Score Methods in Healthcare Database Studies with Rare Outcomes Jessica M. Franklin, Wesley Eddings, Peter C. Austin, Elizabeth A. Stuart, and Sebastian Schneeweiss Stat Med 2017 May 30; 36 (12); 1946-1963 様々な傾向スコアによる交絡調整済推定量に関するホワイトペーパー.
A bias in the Evaluation of Bias Comparing Randomized Trials with Nonexperimental Studies Jessica M. Franklin, Sara Dejene, Krista F Huybrechts, Shirley V Wang, Martin Kulldorff and Kenneth J Rothman Epidemiol Methods 2017 Apr 22;6(1) RCT の結果を併合したメタ解析による効果指標の信頼区間と RWD の比較考察.
Improving Therapeutic Effectiveness and Safety Through Big Healthcare Data S Schneeweiss Clin Pharmacol Ther 2016 Feb 17; 99(3);262-5 健康医療ビッグデータの必要性, 総論
Real World Data in Adaptive Biomedical Innovation: A Framework for Generating Evidence Fit for Decision-Making S Schneeweiss, H-G Eichler, A Garcia-Altes, C Chinn, A-V Eggimann, S Garner, W Goettsch, R Lim ,W Lobker,D Martin ,T Muller, BJ Park, R Platt, S Priddy, M Ruhl, A Spooner, B Vannieuwenhuyse and RJ Willke Clin Pharm and Ther 2016 Dec; 100(6):633-64 各ステークホルダーによる健康医療データへのニーズ

Regularized Regression Versus the High-Dimensional Propensity Score for Confounding Adjustment in Secondary Database Analyses

Jessica M. Franklin, Wesley Eddings, Robert J. Glynn, and Sebastian Schneeweiss Am J Epidemiol 2015 Oct;182(7):651-9

交絡要因の高次傾向スコアと正則化回帰分析による調整のシミュレーションによる比較。

A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics

Sebastian Schneeweiss, Jerry Avorn J Clin Epidemiol 2005 Apr; 58(4):323-37

大規模なデータベースの利用により、稀なイベント、現実の日常診療における有効性評価が可能となるが、データの妥当性、詳細な臨床情報の欠如、交絡の制御について課題がある。

Additionally, to efficiently process RWD and submit it for evaluation to FDA, appropriate data standards are necessary. A data standard is a set of rules about how a particular type of data should be structured, defined, formatted, or exchanged between computer systems. Data standards make submissions predictable and consistent and have a form that an information technology system or a scientific tool can use. To work with RWD across multiple sources, data may need to be put into a common format, sometimes referred to as a common data model (CDM), with common representation (terminologies, vocabularies, coding schemes). FDA recognizes the importance of developing data standards to maximize the utility of RWD and is working on identifying relevant standards and methodologies for collection and analysis of RWD. FDA has already been active in developing data standards for regulatory use and will continue to expand its work in this area. FDA will consider data standards along with the other critical aspects of the RWE Program.

用いるデータについて、“RWDを効率的に処理し、FDAに評価のために提出するためには、適切なデータ規格が必要である。データ規格は、特定のタイプのデータをコンピュータシステム間でどのように構造化、定義、フォーマット、又は交換すべきかに関する一組の規則である。”と、標準規格の策定と使用が必要であるとしている。Sentinel Systemでは、SCDMを標準規格としているが、FDAは他の標準を含め、新薬審査で用いる標準規格であるCDISC標準のSDTM規格に集約する動きがある。詳細は第2章第5節を参照されたい。

第2節 Assessing Fitness of RWD for Use in Regulatory Decisions

第1項 Assessing Data Reliability (Data Accrual and Data Assurance) and Relevance

The strength of RWE submitted in support of a regulatory decision depends on the clinical study methodology and the reliability (data accrual and data quality control (data assurance)) and relevance of the underlying data. In general, FDA does not endorse one type of RWD over another. Data should be selected based on their suitability to address specific regulatory questions. For the purposes of evaluating drug safety, for example, FDA has already outlined its perspective on using RWD available in electronic health care data systems for safety studies in its guidance for industry and staff Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data (Pharmacoepidemiologic Guidance). The Pharmacoepidemiologic Guidance includes recommendations for evaluating the data sources used in pharmacoepidemiologic safety studies.

FDA は、薬剤疫学的安全性研究に EHR を用いる場合のガイダンス (FDA guidance 2013) [47] に、以下の 6 つのドキュメントがより広範ですべての薬剤疫学的安全性試験に適用可能な一般的ガイダンスを提供しているとして紹介している。これらは、主に臨床開発を専門とする担当者にはなじみがないかもしれないので、RWD を用いる場合は参照されたい。

- FDA の Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment (FDA guidance 2005) [42]
- The International Society for Pharmacoepidemiology's (ISPE's) の Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP) (ISPE guidelines 2015) [48]
- The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement (von Elm, et al. 2008) [49]
- The European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) の Checklist of Methodological Standards (現在は ENCePP Checklist for Study Protocols (Revision 4) [50])
- Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (ENCePP Guide 2018) [51]

FDA guidance 2013 では、RWD を用いた研究の報告書に以下を簡潔に要約することを求めている。

- 科学的目標、研究目的、及び事前に定義された仮説
- 対照群を含む試験デザイン

- 試験対象集団及び試験期間
試験期間及び試験期間を含む予定されたマイルストーン(治験実施計画書の最終提出, 治験終了及び最終報告書)
- 使用したデータソース
- 対象の薬物曝露
- 興味深い安全性の転帰
- バイアス及び交絡の原因をコントロールする方法
- 統計解析計画
- 結果の簡潔でバランスの取れた記述, 研究所見の解釈, 主要な研究の限界, 及び公衆衛生への影響.

また, 研究チームには使用するデータソースに習熟したスタッフを含むこと, データソースの潜在的な限界を理解し, 適切に利用するための準備を行い, 過去の利用実績を含めた適切性について詳細に記述することを求めている.

FDA has gained considerable experience assessing electronic health care data (e.g., EHRs, medical claims data, registries) through experience with the Sentinel System and other data systems. To assess the RWD used to generate RWE in the Sentinel System, FDA considers data reliability and relevance. Reliability includes data accrual and data quality control (data assurance). For medical claims data, this would include the assessment that the International Classification of Diseases (ICD) codes (e.g., ICD-ver.10-Clinical modification (CM)), which describe the medical diagnosis for which a claim is submitted, are present and in the appropriate format for use with the Sentinel System CDM and analysis tools. For EHRs, since laboratory test results obtained during routine care are not uniformly coded or documented in a standardized manner between organizations or within organizations over time, the reliability assessment includes checking the laboratory data for completeness, consistency, and trends over time, including the use of reporting standards such as the Logical Observation Identifiers, Names, and Codes (LOINC) system.

電子医療データとして, EHR, クレームデータ, 患者/疾患登録が例示されている. また, FDA は EHR を臨床研究に用いる場合のガイダンス [52] を 2018 年 7 月に公開している. その中で, “EHR は EHR システムに含まれる個々の患者記録である. 典型的な個々の EHR には, 患者の病歴, 診断, 治療計画, 予防接種日, アレルギー, 放射線画像, 薬局記録, および検査結果が含まれる.” 及び, “EHR システムは, 患者のための個々の健康記録を含む電子プラットフォームであり, 一般にヘルスケア提供者, ヘルスケア組織, 及びヘルスケア施設によって維持されケアを提供するために使用される”としているが, 同時に EHR の定義は幅広く, 多くの異なるタイプの EHR システムが含まれるとしている.

While the reliability assessments consider whether the codes or combinations of codes adequately represent the underlying medical concepts they are intended to represent, the relevance assessment considers whether the data are fit for purpose and include an assessment of whether the data capture relevant data on exposure, outcomes, and covariates. In the context of the Sentinel System, the relevance assessment also considers whether the CDM contains the critical data elements and whether available analytic tools are sufficient to address each question of interest.

Reliability（信頼性）と relevance（妥当性）の区別について.

EHR のデータを二次利用する場合のデータ品質評価について、NIH Collaboratory による White Paper ^[53] には「データの質」の評価軸を完全性・網羅性、正確さ・精度及び一貫性として定義している。また、主要なデータの品質評価軸、評価方法の説明、研究結果を含むデータ品質評価の報告、品質評価にはワークフローとデータフロー図を使用することを推奨している。また、オンタリオ州の公的医療システムの管理と分析を行う独立の非営利法人は Quality Assessment of Administrative Data (QuAAD) ^[54] の Fig2 で正確性、信頼性（信頼性と妥当性）、完全性（完全性、網羅性）、利用可能性（匿名性、結合可能性、適時性、利用可能性、時点間の一貫性）の 10 個の軸を定義している。

FDA intends to adapt this approach to assess sources of RWD used to generate RWE of drug product effectiveness, recognizing that the specific elements to consider will likely differ by RWD type and the type of research for which the data are intended. For example, U.S. government agencies, health care insurers, and researchers have substantial experience checking data quality, validating the data, and using medical claims data for public health and research purposes (mostly in observational studies), and there is a good understanding of the strengths and limitations of using medical claims data as RWD. On the other hand, EHR data, which should provide more detailed data on the patient beyond information contained within medical claims data (i.e., diagnosis codes and prescriptions or other procedures), do not usually show standardized data in structured fields that can be readily extracted and compared across systems. In addition, certain covariates (e.g., obesity, smoking, alcohol use) and outcomes (e.g., mortality, symptomatic changes) may not be consistently captured in EHRs or medical claims data. It will be important to examine data relevance to determine whether the full range of outcomes that could be used for study endpoints (e.g., disease exacerbations, hospitalization for specialized conditions, other kinds of disease outcomes) are captured.

クレームデータは構造化及び標準化が行われ、扱いが容易であり、行政、保険者、学術研究者において利用経験が蓄積しており、その利点と弱点について理解が進んでいる。それに対して、EHR データはクレームデータにない、より詳細な情報を得られることが期待される反面、その構造はシステム間で異なり、データそのものも構造化されていない部分が多い。加えて、生活習慣のような重要な共変量、研究の目的とする主要なエンドポイントの記録はルール化されておらず、一貫性が確保されていない（標準化については第 4 章第 1 節を参照）。そのため、EHR の利用に当たって、Framework では、“データの関連性を調べて、調査のエンドポイントに使用できる結果の全範囲が補足されているかどうかを判断することが重要である。”と述べられている。

Data from other countries can be another valuable source of RWD, but their fitness for use in FDA regulatory decision-making could be limited by important differences in health care systems. Using data from other countries might require analyses that consider the differences in medical practice, health care delivery, and data reliability and relevance compared to the United States. FDA's Pharmacoeconomic Guidance provides considerations for using international electronic health care data in safety studies. FDA's RWE Program will explore those considerations when using international electronic health care data to generate RWE about drug product effectiveness for regulatory decision-making.

US 外の RWD を用いる場合は医療制度、環境の違いによる制約や異なる扱いが必要となる場合があることが述べられている。関連する事項として、FDA guidance 2013 の IV-C に以下が列記されている。

“米国以外の国からのデータソースの使用を提案する研究の場合、研究者は以下を提供する必要がある。

- ・ 特定の仮説に対処するために特定のデータソースを選択する理由。
- ・ 関心のある疾患の診断の方法と治療の好ましいパターンを含むヘルスケアシステムに関する背景情報^{注1}、及び提案されたデータソースでそのような情報が収集される程度。
- ・ 承認された適応症、製剤、及び米国以外で設定された用量を含む、処方及び使用の実態の説明。
- ・ 関心のある治療の市場での入手可能性に関する情報。
- ・ これらすべての要因が、研究結果の米国の人口に対する一般化可能性にどのように影響するかについての説明。”

注1 「治療の好ましいパターン」は患者毎の診療情報であり、「背景情報」はヘルスケアのサービス、システムの特性を示している。

Patient registries are another source of RWD that could be used to generate RWE. A patient registry is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes (Gliklich et al. 2014). Registries are generally defined either by diagnosis of a disease (disease registry) or usage of a drug, device, or other treatment (exposure registry) (CTTI 2017). Their fitness for use in generating RWE requires sufficient processes, such as those to gather follow-up information when needed, to ensure data quality, and to minimize missing or incomplete data.

[Gliklich et al. 2014](#) は、患者の転帰の理解を深めるために作成されたレジストリの設計、実装、分析、解釈及び品質評価をサポートすることを目的としたユーザーガイドである。vol1, vol2 に分かれていてボリュームが大きいですが、約8ページのエグゼクティブサマリーに概要がまとめられているので、レジストリを構築する場合のみならず、利用しようとする場合にも参考になる。Frameworkで引用されているのはエグゼクティブサマリーの患者登録の定義の内容であるが、Section 6にレジストリ及びこれを用いた研究の品質評価について重要で必須な要件と品質を高める可能性のある追加的的要件として4つの表にまとめられている。参考に、表 25-4 Essential indicators of good evidence quality for registries を表 5 に訳して紹介する。

表 5 “表 25-4 レジストリの優れたエビデンスの品質に関する重要な指標”(筆者訳, 原著参照)

◇: 筆者注	
外部妥当性	
・ レジストリの参加者は標的集団を反映しており、実現可能な範囲で選択バイアスを最小限に抑える努力が払われていることを示すことによって外部妥当性が実証されていること (たとえば、すべてのサイトで機能する方法で連続登録^{注m}のルールが開発及び体系化されていること)。 ・ 適格な患者に関する情報の完全性が評価され、説明されていること。	
内部妥当性	
・ 安全性研究のために、病状や有害事象について尋ねるために、明確で具体的なアプローチ (例: 必須, 任意) が使用されていること。	

注m あらかじめ割り振られた特定の日付以降に受診した患者を目標の例数まで連続で登録するなど。

- ・ 関連する重要な曝露，リスク要因及び緩和又は保護要因〈リスク要因の反対の作用〉について必要な情報が収集されていること。
- ・ 主な研究仮説をサポートするために使用される曝露データは，可能な限り具体的であること。たとえば，特定の製品がその製造業者を含め，実行可能な範囲で特定されていること。
- ・ データチェックは，範囲チェックと一貫性チェック〈通常取り得る最小/最大，変化の幅など〉を行うよう採用されていること。
- ・ 有効性と安全性を比較するために—
 - ・ フォローアップは，関心のある主な結果を捉えるために合理的で十分な期間であること。
 - ・ 比較対照は現実の診療実態を反映していること。
 - ・ データのサンプルは，患者の記録で検証されていること（たとえば，レジストリデータの10～20%が患者の記録と比較されている）〈広い意味でのバリデーション〉。
 - ・ レジストリの目的に対して，フォローアップは合理的に完了していること〈中止，脱落の理由が記録されているなど〉。

分析と報告

- ・ レポートには，対象母集団と研究対象の選択，適用される規制ルールと規制の順守，データ収集方法，変数の変換及び/又は複合エンドポイントの構築などの方法，欠損データの統計解析における取り扱い，及びデータの品質又は整合性に影響を与えた可能性のある状況が説明されていること。別の研究でメソッドの再現に十分に詳細な情報が報告されていること。
- ・ 結果は，それぞれの効果の推定を含む，すべての主要な目的について報告されていること。
- ・ 受け入れられている分析手法が使用されていること。これらは，新しいアプローチによって強化される可能性がある。
- ・ 観察期間が導き出された結論に与える影響の評価を可能にするために，フォローアップ期間が記載されていること。
- ・ 欠損データと潜在的な交絡因子の役割と影響が考慮されていること。
- ・ レポートには，レジストリの分析から得られた主な目的に対する結論と研究結果の意味についての明確な声明が含まれていること。観察された結果の別の説明〈解釈〉が考慮されていること。因果関係の推論を引き出す前に，関連性の強さ，バイアス，時間的關係などの様々な要因が考慮されていること。主に統計的有意性検定の結果に基づいて因果関係について推論することは推奨されない。
- ・ 結果の一貫性を比較し，他の関連する研究と比較していること。

Although different RWD sources will have different strengths and limitations, the selection of appropriate RWD sources should be based on the regulatory question of interest and should be collected and maintained in a way that provides an appropriate level of reliability.

Program Item. Building on the Pharmacoepidemiologic Guidance, FDA plans to issue guidance on how to assess the reliability and relevance of RWD from medical claims and EHRs used to generate RWE regarding drug product effectiveness. FDA will also examine how to assess the reliability and relevance of registry data and international electronic health care data.

この Framework は FDA が規制上の判断根拠として受け入れるものであり、提出者である企業ではなく、規制当局の基準であることが明示されている。

FDA は、この Framework の公表(2018 年 12 月)以前の 2018 年 7 月に「Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations」を公表している。加えて、2019 年 5 月に Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry ^[17] を公表している。なお、医療機器においては Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices が 2017 年 8 月に公表されている。

第 2 項 Addressing Gaps in RWD Sources

EHRs and medical claims data may not capture all data elements needed to answer the question of interest. We expect that these sources will generally record major events like hospitalization, but other changes in medical status (e.g., worsening of depression or anxiety, increased joint pain, changes in severity of a dermatologic condition, worsening asthma) may not be reliably and consistently documented in the EHR, if at all. Even when captured, the way the data elements are captured in the EHR may limit their accessibility. For example, a patient's symptoms may be recorded in unstructured data in the physician's note without the use of standardized language or a standard symptom scale. Data on changes in the severity of chronic conditions over time are not likely readily available in medical claims data.

電子カルテなど、診療の記録には臨床検査値のように構造化されているデータもあるが、症状や治療の経過、画像の読影レポートなど、構造化されていないため、そのままではコンピュータを用いた集計、分析が行えないデータが多く存在する。そのため、病歴、症状経過のフリーテキストの入力時に AI を用いた予測により、ある程度の文書の定型化(半構造化)

を行う試みが欧米で行われている。また、すでに記録されているフリーテキストから AI を用いて情報を抽出し、構造化することも試みられている。

More effective development and use of RWE will require that information within EHRs be more accessible and connected, and tools must be developed to facilitate searching such records. As described previously, both EHRs and medical claims data may not capture patient experience, unless the patient's experience is recorded as a clinical event by health care providers (e.g., hospitalization or referral to another provider). Patient reported outcomes,⁹ changes in responses to medication, or non-serious adverse events might not be reported to caregivers or at health care visits. Even if the data are captured in the EHR, different health care systems may use EHRs in different formats, making it difficult to collect the same data across the varying records. Moreover, because health care systems often are not interoperable, it is difficult to integrate their data systems. This makes it especially difficult to capture data as patients move between providers or seek care in other facilities. Medical claims data may be able to follow an individual over time and across sites of care, but may be limited if individuals change insurers. Medical claims data also often lack the clinical granularity needed to answer certain questions.

⁹ See FDA guidance Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.

効果的な EHR の利用には記録の検索を容易にするツールを開発することが重要としている。このため、Sentinel System では、common data model を用いて、分散したデータベースから共通のクエリにより簡便、迅速に抽出、分析できる [ARIA](#)(補遺 2 参照)が開発されている。[Routine Querying Tools](#) はシグナル特定、要約表作成、レベル 1 (記述的な分析)、レベル 2 (推論分析)、レベル 3 (複雑な前向き順次分析) の 5 区分ある。

また、Framework は EHR 及びクレームデータの課題として、“患者の経験が医療提供者によって臨床イベントとして記録されない限り、患者の経験を把握できないことがある。患者が報告したアウトカム、投薬に対する反応の変化、又は重篤でない有害事象は、介護者又は医療訪問時には報告されない可能性がある。”と目的とするアウトカムが漏れる可能性があることを指摘している。また、クレームデータより一般に詳細な EHR においてもデータの互換性の低さ、患者が複数の医療機関を受診した場合などデータの収集が困難になることが指摘されている。

FDA will explore strategies for filling gaps in data that may be difficult to obtain from currently used EHRs and medical claims data, including exploring the use of mobile technologies, electronic patient reported outcome tools, wearables, and biosensors.

FDA の Real-World Evidence の WEB ページ [55]には、RWD の 5 つのデータソースの 1 つとして「モバイルデバイスなど、健康状態を通知できる他のソースから収集されたデータ」が記載されている。

例えば、研究者が患者から簡便に直接データを収集できるオープンソースのプラットフォーム MyStudies mobile application [56]が 2018 年 11 月に公開されている。

Another important challenge is the difficulty in connecting or integrating various data sources contributing information about an individual patient. Unlike in some countries, patients in the United States do not have a single identification number that is used across private health care systems, similar to the social security number that are used by the U.S. government in the Medicare coverage system. Therefore, methods will need to be developed to address duplication of patient information in different data sources and to enable linking data about a single patient across data sources while protecting patient privacy. In health care settings in which a significant number of individuals move between health care plans and insurers, it may be difficult to capture outcomes that occur over years rather than months. FDA's RWE Program provides an opportunity to address these challenges and improve the reliability and relevance of RWD sources.

EMR, EHR, PHR(Personal Health Record：個人の健康医療情報) であれ、クレームデータあるいは患者レジストリであれ、1 つのデータベースに個々人の健康・医療に関する全てのデータが保有されることはなく複数の医療機関、保険者、行政組織などに分散している。この Framework でも参照されている UK の CPRD は Trusted Third Party NHS Digital により下記のようなデータベース間でリンケージ（個人毎のデータの突合）が行われている。

CPRD においてリンクが行われているデータ

- 病院エピソード統計 (HES) 入院患者ケア (HES APC) データ
- HES 外来 (HES OP) データ
- HES 事故及び緊急 (HES A&E) データ
- HES 画像診断データセット (HES DID)
- HES 患者報告アウトカム測定 (PROM) データ
- 国家統計局 (ONS) の死亡登録データ
- Public Health England (PHE) のがんデータ：
 - がん登録
 - 全身性抗がん療法 (SACT) データセット

- 国立放射線療法データセット (RTDS)
- がん患者体験調査 (CPES)
- 英国のがん生存者の生活の質：パイロット調査 (QOLP)
- 英国の大腸がん生存者の生活の質：患者報告結果測定調査 (QOLC)
- メンタルヘルスデータセット (MHDS)
- 小区域レベルのデータ：
 - 多重剥奪指数 (IMD) 注 n
 - タウンゼント剥奪指数 (経済指数)
 - カーステア指数 (地域経済指数)
 - 患者と郵便番号でリンクさせた剥奪対策
 - 郵便番号にリンクされた剥奪対策の実践
 - 地方都市分類

Program Item. FDA will review and, where applicable, publish guidance on potential gaps in RWD sources and strategies to address them.

該当する Item はまだ公表されていない。市販後の安全監視、安全性評価については、2013 年にガイダンス^[47]が最終化されている。このガイダンスでは、医療費のクレームデータ及び EMR を含む電子医療データを使用する薬剤疫学的安全性研究の実施及び報告に関するベストプラクティスについて、FDA による研究計画書のレビューと提出される試験報告書を最適化できるよう、薬剤疫学的安全性試験の設計、分析、結果を文書化するための推奨事項が含まれている。

注n 剥奪指数とは、貧困の程度を評価する指標である。種々のものがあるが、基本的には、その社会における必要最低限の生活を満たす調査項目の欠如の度合いを表す。

第3節 Potential for Study Designs Using RWD to Support Effectiveness

第1項 Randomized Designs Using RWD

RWD can be used in a variety of ways and be included in different study designs. As previously noted, FDA sees promise in the opportunities created by pragmatic clinical trials, including broader inclusion/ exclusion criteria and streamlined data collection.

Depending on the nature of the disease, the patient population, interventions, and other factors relevant to the trial, it may be possible to design hybrid trials that include both traditional and pragmatic clinical trial elements. FDA, therefore, will evaluate the strengths and limitations of pragmatic approaches using RWD, considering some important factors:

- What types of interventions and therapeutic areas might be well-suited to routine clinical care settings?
- What is the quality of data that can be captured in these settings?
- How many patients can be accessed (particularly when outcomes are rare)?
- What are the variations inherent in clinical practice?

When blinding of treatment is infeasible, FDA will seek to identify situations when bias resulting from lack of blinding can potentially be controlled using outcomes that are less likely to be influenced by knowledge of treatment assignment, such as clinically objective outcomes (e.g., stroke, tumor size). However, even when using objective assessments, approaches to ensure consistency in outcome ascertainment and reporting will be important. Finally, FDA will explore the feasibility of different randomization approaches in pragmatic clinical trials, including cluster randomization by institution or practice.

Program Item. FDA's RWE Program will develop guidance on considerations for designing clinical trials that include pragmatic design elements and that generate evidence of effectiveness for regulatory decisions. FDA will explore pragmatic approaches to each stage of a clinical trial, including recruitment and enrollment of patients, strategies for facilitating interventions, and approaches to assessing outcomes.

Framework では、*"pragmatic clinical trials* や *RWD* を部分的に利用するハイブリッド試験など、様々な利用法が考えられ、これらのデザインから、より一般化可能性の高い新たな知見を期待する”とある。ただし、*RWD* を利用する際は *"盲検化が不可能な場合に客観的なアウトカムを用いることを推奨することや、"アウトカム評価への影響を小さくするため、クラスターランダム化アプローチの実装を必要とする場合がある”*と述べられているように、特にデータ及び研究結果の信頼性に関わる部分で多くのことを事前に考慮して計画する必要がある。FDA は、Pragmatic clinical trials の Demonstration project [57]として、COPD（慢性閉塞性肺疾患）に対する azithromycin と roflumilast の比較試験（RELIANCE [58], [59]）を 2019 年に開始している。本試験は *RWD* を利用したモデルケースになることが考えられ、そのデザインは、症例数 1 群 1600 例（計 3200 例）、プロスペクティブ・オープンラベルランダム化比較試験であり、ランダム化は複数のブロックサイズを用いた層別ブロック割り付けにより行われている。主要なアウトカムは入院率及び死亡率である（2023 年終了予定）。

Framework で言及されているクラスターランダム化デザインの方法論は既に日本製薬工業協会データサイエンス部会のタスクフォースから報告されており [32]、詳細はそちらを参照いただきたい。なお、当該報告には RCT が不可能な場合のプロスペクティブ・オープンラベルランダム化デザインで独立した組織がエンドポイントの評価を盲検化して行う方法（PROBE 法 [60], [61], [62]注^o）やサンプルサイズの設計方法、同意取得前にランダム割り付けを行うランダム化（Zelen design [63], [64]）などを利用する際に実務的な側面で留意すべき点もまとめられている。

他にもランダム化が不可能な場合に操作変数（Instrumental Variable）により因果関係を推定するなど、結果の信頼性を高める方法 [65]も考えられる。Framework では具体的方法論まで言及がないが、FDA や他の規制当局から発出予定のガイダンス [17]内で方向性が示されると考えられる。

第2項 Non-randomized, Single Arm Trials with External RWD Control

External controls (e.g., historical controls) are a possible type of control arm in an adequate and well-controlled study.¹⁰ Typically, the external control arm uses data from past traditional clinical trials, but in some cases, RWD have been used as the basis for external controls. Using external controls has limitations, including difficulties in reliably selecting a comparable population because of potential changes in medical practice, lack of standardized diagnostic criteria or equivalent outcome measures, and variability in follow-up procedures. Collection of RWD on patients currently receiving other treatments, together with statistical methods, such as

注^o PROBE 法では、医師が割り付けられた群を知ることができるため、エンドポイントを評価する独立した組織へ上げる情報にバイアスがかかるという指摘もあり、PROBE 法を実装する場合には脱落の評価を合わせて実施する必要がある。

propensity scoring, could improve the quality of the external control data that are used when randomization may not be feasible or ethical, provided there is adequate detail to capture relevant covariates.

¹⁰ FDA guidance E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. [E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials.](#)

Program Item. Guidance on the use of RWD to generate external control arms is also being considered.

ランダム化が実行不可能又は倫理的でない場合に、研究を単群試験として実施し、試験外のデータ（過去の治験や RWD など）から単群試験と類似した患者集団を構築し、それを試験の対照群として利用する研究デザインが考えられる。このように試験外のデータから構築される対照群は Synthetic control arm（合成対照群、以下 SCA）と呼ばれる。SCA は過去の臨床試験データからだけでなく、疾患レジストリや電子カルテ/レセプトデータベースなどの RWD から構成されることもある。近年 SCA を使った薬剤の臨床開発、エビデンス創出の事例が報告されている。

複数の臨床試験データから SCA を構築した例として、Berry et al.の報告が挙げられる（ASCO 2016）^[66]。急性白血病患者を対象とした単群の Phase I/II 試験に対する SCA を構築するために、Medidata 社の 3,000 試験以上の対照群データの中から、単群試験と同様の適格除外基準を有する直近 5 年以内に完了した 7 試験を利用した。その中から、ベースライン時の共変量を使って単群試験の患者とマッチング可能な患者を SCA に採用した。

また、電子カルテデータベースから SCA を構築した例としては、Davies et al.の報告が挙げられる^[67]。Alectinib の非小細胞肺癌を対象とした単群試験として実施された 2 つの臨床試験データを類薬の ceritinib 結果と比較するために、類薬を投与した患者を Flatiron 社が提供する米国の電子カルテ DB から抽出し、SCA を構築した。本データは EU の保険償還時の根拠資料として利用された。

さらに、近年 TransCelerate[®]が主体となり各製薬企業から臨床試験の対照群データを収集し、ヒストリカルコントロールのデータベースを構築している^[68]。本データベースを SCA として利用することで効率的な薬剤開発が期待される。

しかしながら、単群試験に組み入れられた集団と SCA の間には様々な相違点（実診療の変化、標準化された診断基準又は同等のアウトカム指標の欠如、及びフォローアップ手順におけるばらつき）がある。そのため、単群試験と同一の患者特性を有する SCA を構築することは一般に困難である。実診療の変化による SCA 構築の困難さに対する対応策として、疾患レジストリを利用する方法がある^[69]。単群試験を実施した時期と同時期の患者レジス

トリデータから患者特性などをマッチングした対象者データを抽出することで、単群試験との比較可能性を向上させる方法である。

単群試験と SCA の比較可能性を向上させるために、種々の統計手法を利用して群間の患者背景の分布の不均衡さを調整する必要がある。SCA として個別患者のデータが利用可能な場合の統計的な手法として代表的なものが傾向スコア法である。傾向スコアとは、観測された共変量のもとで対象者が治療を受ける確率（治療の受けやすさ）と定義され、複数ある共変量の情報を、0 より大きく 1 より小さい一つの値に縮約したものである [70]。傾向スコアをモデル解析や重みづけ解析等の枠組みで利用することによって、群間の交絡因子の分布を調整したうえで治療の因果効果の推定が可能となる。また、SCA として個別患者のデータが利用可能な場合、傾向スコア法以外にも、操作変数法 [71]やベイズ流アプローチ [72]（Power prior 法、Meta-Analytic Predictive 法）などの手法も利用可能である。

一方、SCA として個別患者のデータが利用できず、治療効果の要約値のみしか利用できない場合に、単群試験と SCA 間の患者背景の不均衡を調整する方法として、Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) 法 [73]と Simulated treatment comparison (STC) 法 [74]が提案されている。

MAIC 法は、単群試験の個別データを再重み付けして背景情報の平均値を SCA の要約値に合わせて比較可能性を担保する方法である。MAIC 法を利用することで、交絡因子を調整したうえで興味ある治療効果の群間差を推定できる [75]。MAIC 法を利用した事例として、Matt et al.の重症血友病患者の出血予防の BAY 94-9027 と 3 つの組換え第 VIII 因子薬の比較の報告が挙げられる [76]。

STC 法では、最初に単群試験の個別データを使って共変量とアウトカムの関係をモデル化する。SCA の共変量の平均値をモデルに投入することで共変量を調整した SCA のアウトカム（合成対照群の患者が仮に単群試験の治療を受けたと仮定した場合のアウトカム）を推定し、推定値と SCA のアウトカムの要約値を比較することで単群試験の治療の因果効果を推定する方法である。STC 法を利用した事例として、Sunitinib 治療抵抗性の転移性腎細胞癌に対する Axitinib の効果を緩和療法と比較した Proskorovsky et al.の報告が挙げられる [77]。なお、MAIC 法や STC 法は医療技術評価(HTA)の枠組みでも広く利用されている [78]。

第3項 Observational Studies

Pharmacoepidemiology studies are observational studies that examine how drugs are used and their effects in populations. Broadly speaking, pharmacoepidemiology focuses on selecting the appropriate data, design, and analysis to obtain a valid and unbiased answer to the question of interest using RWD.

FDA has substantial experience evaluating and providing guidance on pharmacoepidemiology studies that use RWD in the context of safety. As previously stated, for the purposes of evaluating drug safety, FDA has already outlined its

perspective on using RWD available in electronic health care data systems (medical claims and EHRs) for safety studies in the Pharmacoeconomic Guidance. This Guidance is primarily focused on studies designed to test prespecified hypotheses, as opposed to hypothesis-generating studies, and emphasizes that investigators should submit protocols to FDA before study initiation and final reports upon completion.¹¹ FDA anticipates applying many of the principles outlined in that guidance when evaluating observational studies to support changes in labeling that are within the scope of this framework (i.e., those that require evidence of effectiveness).

¹¹ Recent recommendations on good study practices from the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) and the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) characterize hypothesis-generating studies as exploratory studies. These are studies that do not hypothesize the presence of a specific treatment effect or its magnitude, but primarily serve as a first step to learn about possible treatment effects. In contrast, Hypothesis Evaluating Treatment Effectiveness (HETE) studies are defined as studies that evaluate the presence or absence of a prespecified effect or its magnitude and are designed to test a specific hypothesis in a specific population (Berget et al. 2017). HETE studies, as defined by ISPOR/ISPE, are the primary focus of the Pharmacoeconomic Guidance.

In considering whether data gathered through observational study designs are appropriate to generate RWE for the purpose of supporting effectiveness determinations, FDA intends to evaluate multiple questions of interest that could affect the ability to draw a reliable causal inference, including, for example, the role of existing evidence (e.g., the natural history of the disease) and how the inclusion of a more diverse population can result in a heterogeneity of treatment effects making it difficult to detect smaller effect sizes.

In the context of retrospective observational studies using RWD, FDA will focus on critical questions such as the following:

- 1 What are the characteristics of the data (e.g., contain data on a relevant endpoint, consistency in documentation, lack of missing data) that improve the chance of a valid result?
- 2 What are the characteristics of the study design and analysis that improve the chance of a valid result?
 - a. Can an active comparator improve the chance of a valid result?
 - b. Given potential unmeasured confounders in non-randomized RWD studies, as well as potential measurement variability in RWD, is there a role for non-inferiority designs?

What sensitivity analyses and statistical diagnostics should be prespecified for observational studies using RWD to generate RWE for effectiveness?

In addition to study design and data considerations, transparency about study design and analysis before execution is critical for ensuring confidence in the results. ClinicalTrials.gov was established to promote transparency by requiring many clinical trials to be registered publicly on this website and to post certain summary trial results after the trial is complete.¹² Currently, there is no similar reporting requirement for observational studies, although parties can voluntarily register observational studies on ClinicalTrials.gov.

¹² For more information about registration and display, see <https://clinicaltrials.gov/>.

The potential lack of up-front transparency, especially in retrospective observational study design and conduct, coupled with the fact that retrospective analyses in electronic datasets can be conducted multiple times relatively inexpensively with varying study design elements, makes it possible to conduct numerous retrospective studies until the desired result is obtained and then submit only favorable results as if they were the result of a single study with a prespecified protocol. FDA will consider policies to prevent such practices, including recommendations from experts and other stakeholders. For example, FDA will consider the recently published task force recommendations from the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) and the International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) on good procedural practices for treatment effectiveness studies, including transparency and reproducibility (Berger et al. 2017; Wang et al. 2017). FDA will also explore whether differences in retrospective and prospective observational designs require different approaches.

Program Item. Adapting and building on the Pharmacoepidemiologic Guidance, FDA plans to issue guidance about observational study designs using RWD, including whether and how these studies might provide RWE to support product effectiveness in regulatory decisionmaking. FDA will also consider reporting requirements for such studies used to support effectiveness determinations.

薬剤疫学 (pharmacoepidemiology) 研究は、“*薬剤の使用方法和集団における効果を調べる観察研究*”であり、“*RWE 創出のための研究デザイン*”として定義されている。FDA がリリースした薬剤疫学的安全性研究に EHR を用いる場合のガイダンス [47]の中で、医薬品の安全性を評価するために電子医療データシステム (クレームデータ及び EHR) から得られる RWD を利用するという見解が既に述べられている。本 Framework は、“*仮説生成研究 (hypothesis-generating studies)*”ではなく、“*事前に特定された仮説を検証するための研究*”

に焦点を当てており、“研究責任医師は試験開始前に研究実施計画書を、終了時に報告書を提出すべき”と強調している。

RWD を用いたレトロスペクティブな観察研究において FDA が評価するポイントとして、Framework は以下を挙げている：“

- 観察研究のデータの質は妥当な結果を得るレベルか（例：興味あるアウトカムの情報を含んでいるか、適切なデータ収集がされているか、欠損データの有無が報告されているか）？
- 観察研究の研究デザインと解析は妥当な結果を導くものになっているか？
 - ・ 適切な実対照薬を選択できているか？
 - ・ （非劣性試験の場合）非無作為化 RWD 研究における潜在的な未測定交絡因子，ならびに RWD における潜在的な測定誤差を考慮すると，非劣性のデザインは妥当か？
- 有効性に関する RWE を創出するために，どのような感度解析及び統計的診断を事前に計画すべきか？ “

Framework では、“観察研究の結果の信頼性を高め RWE を創出するためには，研究デザイン及びデータの考察に加えて，実施前の研究デザイン及び解析に関して透明性を確保することは極めて重要”と述べており，透明性を高める方法の一つとして“研究計画等を ClinicalTrials.gov に自発的に登録すること”を挙げている。

また，Framework では，“特にレトロスペクティブな観察研究デザインにおける事前の透明性の欠如は，電子データセットを用いたレトロスペクティブな観察研究が研究デザインの要素を変えながら比較的安価に複数回実施できるという事実と相まって，希望する結果が得られるまで多数のレトロスペクティブ研究を実施し，その結果のみ，しかもそれが事前に規定したプロトコルに従って実施した唯一の試験結果であるかのように報告することを可能にする”ことを問題視している．このため，FDA が検討中の事前の透明性が欠如しないような施策の例として，“透明性及び再現性を含めた治療効果研究の実施基準に関して国際医薬経済・アウトカム研究学会（ISPOR）及び国際薬剤疫学会（ISPE）から最近発表されたタスクフォース勧告^{[79],[80]}”を紹介している．また，“観察研究デザインがレトロスペクティブであるかプロスペクティブであるかによって異なる評価アプローチが必要かどうかを探索する予定である”と述べている．

これらを踏まえ，FDA は薬剤疫学ガイダンスをベースとした観察研究デザインにおけるガイダンスを発出予定である．この中には，RWE を提供するかどうかの要件，研究報告の要件も含まれる．医薬品規制調和（ICH）国際会議においても，2016 年 11 月に RWD を全部又は一部に用いる非介入の観察研究を E6（医薬品の臨床試験の実施基準/GCP）に加えるよう提案されている^[81]．さらに，現行の E8（臨床試験の一般指針）の対照群の選択の項は“ヒストリカル（外部）対照を用いることが正当化できる場合もあるが，誤った推論の可能性を最小限にすることに特に注意が必要である”^[82]とされているのに留まっているのに対して，2019 年 5 月に Step3 となった R1^[83]では，“対照群データのソースは，試験の内部又は外部であり得る．”として以下，30 行にわたって内部対照と外部対照について追記

されている。このような ICH のドキュメントを含め、今後、各極からのガイダンス発出に伴い、RWD を利用したレトロスペクティブ/プロスペクティブな観察研究の医薬品開発への利用も可能になると考えられる。

第4節 Regulatory Considerations for Study Designs Using RWD

The use of EHRs, mobile health technology, and other electronic data-capture technology, together with new trial and study designs using RWD, has the potential to streamline and improve the efficiency of clinical studies. Nevertheless, these advances may also raise new questions about the applicability of certain regulatory requirements, including requirements for informed consent and appropriate oversight and monitoring. To facilitate the electronic capture of data from health care systems for research purposes while maintaining adequate documentation for FDA to validate the source and reliability of the data, FDA has already provided guidance on the use of electronic source data, electronic signatures, and EHRs. FDA has also issued the guidance Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers in December 2016 on using electronic informed consent. Additional guidance may be needed to address different study designs using RWD to generate RWE for effectiveness determinations.

EHR、モバイルヘルス技術、その他の電子データ収集技術を積極的に活用することで、臨床試験の効率化と合理化につながる可能性がある。すでに、FDA は MyStudies として有効性又は安全性を評価する臨床試験で使用したモバイルデバイスアプリケーションを用いて患者データをリアルタイムで収集し、既存のデータベースに蓄積可能な環境構築のためのパイロット試験（Collection of Patient-Provided Information Through a Mobile Device Application for Use in Comparative Effectiveness and Drug Safety Research^[84]）等を実施しており、臨床試験の効率化と合理化に向けて、様々な技術革新が進められている。

しかしながら、新薬申請の臨床試験データとして利用するためには、データインテグリティ（DI）が求められ、ALCOA 原則^{注P}に則って、データ生成から廃棄に至るまでのすべてのデータのライフサイクルの全過程で DI を担保しなければならない。臨床試験における EHR の利用方法には、通常の臨床試験の計画に従った測定、観察データの入力・記録を EDC や CRF ではなく EHR に行う場合と、EHR 内の日常診療における測定、観察の記録を 2 次利用する場合がある。前者は、EHR 内に配置した臨床試験データ入力用の xml スキーマで定義されたフォームに入力し、EHR 内にデータを保存し、EHR から臨床試験データを出力す

注P Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate の頭文字を取ったもの。ではデータインテグリティの基本概念として MHRA の GMP Data Integrity Definition and Guidance for Industry をはじめとして WHO、FDA の各ガイダンスで紹介されている。

る。このため、例えば EHR は施設ごとに異なる可能性があるため、フォームに入力されているデータの抽出で誤りを生じるリスクがある。また、誤って日常診療データとして記録され、臨床試験データとして抽出されない、反対に臨床試験以外のデータが誤ってフォームに入力されるなど、主にデータの入力と抽出の信頼性を中心としたインテグリティの問題が生じる。後者の場合は、EHR の多様性、複雑さからフォームを用いる場合以上にデータ抽出の誤りが生じやすいことに加えて、試験で用いる主要指標が直接に得られないことが多く、その場合は何等かのアルゴリズムを用いる必要が生じる。これは EHR に限らず、PRO (patient reported outcome) においても患者が医学的な表現を用いることは容易でないため、日常的な表現からアウトカムを導出する必要が生じ得る。また、受診・診察、検査のタイミングは臨床上の必要性で決まる。これは、臨床試験とは全く異なるモデルであるため、データ欠損は、完全に MNAR (というより Capture Not At Random) なデータとなる。このように、臨床上の必要性に応じたタイミングで集積されたデータは従来の臨床試験とは大きく異なる。さらに、再測定による重複、日付の逆転などによるデータ競合のリスクも想定される。また、データ記録者の特定や、原データの発生と記録のタイムラグの問題など、利用にあたっては、データの情報源と信頼性を確保するための問題を解決しなければいけない。加えて、モバイルヘルス技術等の新たな技術利用には、電子的な同意説明文書・同意取得や、適切な監視活動及びモニタリングの要件などを含む、特定の規制要件の整備が必須となる。

FDA は、データの情報源と信頼性を検証するために必要な文書を維持しつつ、研究目的で医療システムからデータを電子的に収集することを促進し、容易にするために、既に、以下の電子情報原データ、電子的な同意説明文書・同意取得、電子記録・署名、及び EHR の使用に関するガイダンスを発行している。

- 臨床研究・試験における電子情報原データに関するガイダンス：[Electronic Source Data in Clinical Investigations](#) (2013 年 9 月)
- 電子的な同意説明文書・同意取得に関するガイダンス：[Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers](#) (2016 年 12 月)
- 電子記録・署名に関するガイダンス：[Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 –](#) (2017 年 6 月)
- EHR を臨床研究に用いる場合のガイダンス：[Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations](#) (2018 年 7 月)

RWD を利用する様々な試験デザインに対応し、有効性を評価するための RWE を作成するためには、上記以外にも、追加のガイダンスが必要となることが示唆されている。

第1項 Use of Electronic Source Data

There are several FDA guidance documents that address the use of electronic data in clinical investigations. In September 2013, FDA published the guidance [Electronic Source Data in Clinical Investigations](#), which promotes capturing source data in electronic format and provides recommendations on the capture, review, and retention of electronic source data in FDA-regulated clinical investigations. In July 2018, FDA published the final guidance [Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations](#). This guidance provides recommendations on ensuring the integrity of EHR data that are collected and used as electronic source data in clinical investigations of medical products.

FDA が 2013 年 9 月に公表した臨床研究・試験における電子情報源データに関するガイダンス ([Electronic Source Data in Clinical Investigations](#)) では、通常の臨床試験において、eCRF に記載された電子情報源データを表 6 のとおり定義し、FDA が規制する臨床研究・試験での電子情報源データの収集、レビュー、及び保有保持に関する推奨事項を示している。

表 6 電子情報源データの定義(筆者訳, 原著参照)

データ	原データの定義
eCRF に直接入力されたデータ	eCRF に直接入力されたデータ (例えば、血圧、体重、症状、徴候の消失など) は、eCRF が原データとなる。
デバイス又は機器から eCRF に直接自動伝送されたデータ	デバイス又は機器がデータ発信元 (例えば、血液モニタリングデバイス等) で、eCRF に直接自動伝送される場合、eCRF が原データとなる。
紙又は電子情報源から eCRF へ転記されたデータ	紙又は電子情報源が原データであり、これらの情報は治験責任医師によって保管され、FDA 査察の対象となる。
EHR から eCRF に直接自動伝送されたデータ	EHR データは eCRF に直接自動伝送可能であるが、デバイスや機器から伝送とは異なり、EHR はプロセスの介入 (例えば、適切なデータ選択のためのアルゴリズム等) が必要である。そのため、EHR データが原データとなる。
患者アウトカム機器から eCRF へ直接自動伝送されたデータ	患者アウトカム機器に研究参加者が直接アウトカムを入力し、そのデータが eCRF に直接自動送信された場合、eCRF データが原データとなる。技術データサービスセンターが仲介する場合は、サービスセンターのデータベースが原データとなる。

また、2018 年 7 月に最終化して公表された EHR を臨床研究に用いる場合のガイダンス ([Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations](#)) では、EHR を HIS (Hospital information System) 等の異なるタイプの EHR 及び EHR システムを包含し、広い意味に

定義している。このガイダンスでは、臨床研究・試験における EHR データの利用促進、EHR システム及び EDC システムの相互運用性の促進を目標として、以下に関する推奨事項を示している。

- EHRを臨床研究・試験の電子情報原データとして使用か否か、及び使用方法の決定
- 臨床研究・試験EDCシステムと相互運用可能なEHRシステムの使用
- 臨床試験で電子情報原データとして収集・使用するEHRデータの質と完全性の確保
- 臨床試験で電子情報原データとして収集・使用するEHRデータが、FDAの査察、記録管理・保存要件の要件を満たしていることの確認

FDA's Part 11 regulations (21 CFR part 11) focus on the quality, authenticity, and reliability of electronic records from their point of creation to their modification, maintenance, archiving, retrieval, or transmission. In June 2017, FDA published a draft guidance [Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 - Questions and Answers](#). This guidance discusses procedures to help ensure that electronic records and electronic signatures are trustworthy and reliable and proposes a risk-based approach when deciding to validate electronic systems, implement audit trails for electronic records, and archive records that are pertinent to clinical investigations.

FDA の part 11 規則(21 CFR part 11)では、電子記録の作成時点から修正、保守、保管、検索、伝送までの品質、信頼性、妥当性を規定している。FDA は、2017 年 6 月に 21 CFR Part 11 に基づく臨床研究・試験における電子記録及び電子署名の使用に関するガイダンス案 ([Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 - Questions and Answer](#)) を公表した。本ガイダンスでは、電子記録及び電子署名が信頼性を有することを保証するための手順を示し、電子システムの妥当性確認、電子記録の監査証跡の実施、及び臨床研究・試験に関連する記録の保管を決定する際のリスクベースのアプローチを提案している。

Program Item. FDA will consider whether these guidance documents adequately address concerns relevant to different study designs using RWD to generate RWE for drug product effectiveness determinations or whether additional guidance on use of electronic source data is needed.

追加のガイダンスの必要性などを検討するとされている。Framework 後に公表されたガイダンスなどは第 4 章にまとめている。

第2項 Regulatory Considerations for Clinical Studies Generating RWE

FDA will also examine how FDA's regulatory requirements are applied to data from randomized clinical trials that are integrated into the health care system and observational studies when they are intended to generate RWE for regulatory decision-making. For example, we will examine the use of risk-based¹³ and central monitoring for clinical trials that are integrated into the health care system.

臨床研究により RWE を作成する場合に規制上考慮が必要な（要求される）事項がこの項の対象である。一般に、RWE を得るための試験・研究はランダム化を伴う場合であっても、厳密な管理を行う臨床試験では通常の、頻回なモニタリングやスケジュール化された検査といった管理自体が現実世界から乖離させる原因となる。しかし、臨床試験の信頼性及び研究参加者保護の確保から最低限のモニタリングをはじめとする管理は必要である。くわえて、診療記録システムが試験データの記録に用いられるため、記録の信頼性を含めて考慮が必要となる。このため、この項では、リスクベースドモニタリングや中央モニタリングなど、試験のマネージメントに関する事項が検討されている。

In addition, there are multiple guidance documents that address FDA inspections, recordkeeping, and record retention requirements for regulated entities within the clinical trial enterprise. FDA will consider whether currently available guidance adequately addresses inspection-related concerns relevant to different sources of RWD used to generate RWE regarding the safety and effectiveness of drug products (e.g., informed consent, system access, records that must be available and viewable for review upon request at an FDA inspection).

RWD を用いて RWE を得る場合でも通常の臨床試験に用いる記録、管理、FDA の査察など信頼性に関するガイダンスを適用する場合の課題について検討すべきとされている。臨床研究に関するガイダンスは FDA の WEB の 1 つのページにまとめられており^[85]、例えば以下のものが関連する。

- ・ Data Monitoring Committees, Establishment and Operation of Clinical Trial, Guidance for Clinical Trial Sponsors
- ・ Oversight of Clinical Investigations - A Risk-Based Approach to Monitoring
- ・ Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials
- ・ Considerations When Transferring Clinical Investigation Oversight to Another IRB, Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors
- ・ Computerized Systems Used in Clinical Investigations, Guidance for Industry
- ・ Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application
- ・ Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers

2つ目のリスクベースドモニタリングには2019年3月にQ&Aのドラフトガイダンスが公表されている。その中で、RWDの利用に関係する事項として、例えばQ3にはモニタリングの頻度、種類、範囲を決める際の基準として試験のエンドポイントの種類、研究対象集団の臨床的複雑さ、電子的なデータキャプチャの利用、治験薬の相対的安全性、データ量などが挙げられている。また、FDAスタッフのマニュアルも別のページにまとめて掲載されている [86]。

Other regulatory considerations outside of FDA's authority may affect the acquisition and use of RWD, including the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), but these will not be addressed within the FDA framework.

日本では、医療健康分野のデータを含め、一般法である個人情報の保護に関する法律が施行されているが、USでは、1996年に医療健康分野を対象としたHIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996；医療保険の携行性と責任に関する法律）が制定されている。これにより、DHHS（保健社会福祉省）により健康情報に関するプライバシールール及びセキュリティルールが国家基準として策定されている。対象は個人の特定が可能な保険情報のあらゆる形式（電子的に限定されない）による取り扱いであるが、医療健康情報の取り扱い全般で準用されている。データの利用は本人又は代諾者が文書により許可した場合のほか、HIPAA プライバシールールで要求又は許可されている場合^{注q}に限定されている。内容は、日本の個人情報保護法は他の法令による場合に例外となるが、HIPAA ではこの例外規定がない以外は、ほぼ同じである。日本は研究への提供を「学術研究」と限定しているのに対して、HIPAA は単に「研究（research）目的」として、研究には日本よりも広く”一般化可能な知識を開発又は貢献するように設計された研究開発、テスト、評価を含む体系的な調査”と説明されている。このため医療技術、サービスの研究開発には利用可能と考えられるが、RWDの取得、取り扱いはHIPAAの規制を受ける場合がある。HIPAAはFDAの管轄外であり、FD&CActに基づくガイダンス等に従ったRWDの取得、取り扱いであってもHIPAAの規制が優先されるため注意が必要である。また、HIPAAとは別に、連邦政府の資金を用いる医学研究に適用される共通規則（通称 Common Rule）があり、データが個人情報に当たらないよう加工する匿名化の基準などが示されているが、HIPAA プライバシールールが優先する通知 [87]が行われている。

Program Item. FDA plans to finalize the guidance Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR part 11 - Questions and Answers and consider its applicability to different study designs. FDA will also issue additional guidance as needed on regulatory considerations raised by different study

注q 提供者本人への開示、治療、支払い、ヘルスケアの実施のため、公共の利益やベネフィットにつながる場合、限定されたデータセットを研究目的、公衆衛生、ヘルスケアオプションのための提供など。

designs using RWD to generate RWE that is submitted to support drug product effectiveness.

1997年に発行された21 CFR Part 11に対応するために2003年に発行された電子データと電子証明に関するガイダンス^[88]について、2017年6月にモバイルテクノロジーの利用を含むQ&Aのドラフトが公開されている。このドラフトを最終化することが宣言されているが、2020年1月時点で上記のQ&Aは最終化されていない。これとは別にEHRを臨床研究に用いる場合のガイダンス^[52]が2018年7月に最終化されており、Framework公表後の2019年5月には、申請資料にRWD及びRWEを用いる場合のドラフトガイダンスが公表されている^[17]。

第5節 Data Standards-Appropriate Data Standards for Integration and Submission to FDA

Along with other activities under FDA's RWE Program, FDA will assess the data standards and implementation strategies required to use RWD/RWE at FDA, identify any gaps between those requirements and existing FDA systems, and recommend a path forward to ensure that RWD/RWE solutions are an integral part of the full drug development and regulatory life cycle at FDA. Activities for this work include:

- ・ Identify data standards and implementation considerations that apply to proposed uses of RWD/RWE at FDA
- ・ Review existing RWD/RWE-driven work, both internally and with external stakeholders, to identify gaps that need to be addressed
 - ・ This evaluation could include projects such as development and use of relevant data standards, implementation strategies for applications and databases to connect with RWD sources, and strategies for coping with variations in data quality.
- ・ Collaborate with internal and external stakeholders to adapt or develop standards and implementation strategies for RWD/RWE-driven solutions at FDA
- ・ Integrate RWD/RWE-driven solutions with existing FDA systems

This activity could include assessment of topics such as Health IT strategies for RWD receipt and processing for potential use at FDA, impact on reviewer workload, and tools and training needed for FDA reviewers.

FDAはRWD/RWE検証を実施するため、データの品質やFDAのシステムに統合する際の影響も踏まえた組織内部及び外部での評価を実施している。

このため米国では、データ標準についての枠組みも検討されてきた（図 2）。2019 年 3 月に Sentinel Operations Center (SOC) により、Medicare Claims Synthetic Public Use Files (SynPUF) を SCDM 形式への変換するツール（表 7）が公開されている [89]。また、商用の医療 DB である IBM の MarketScan もデータ変換ツールが作成されている。

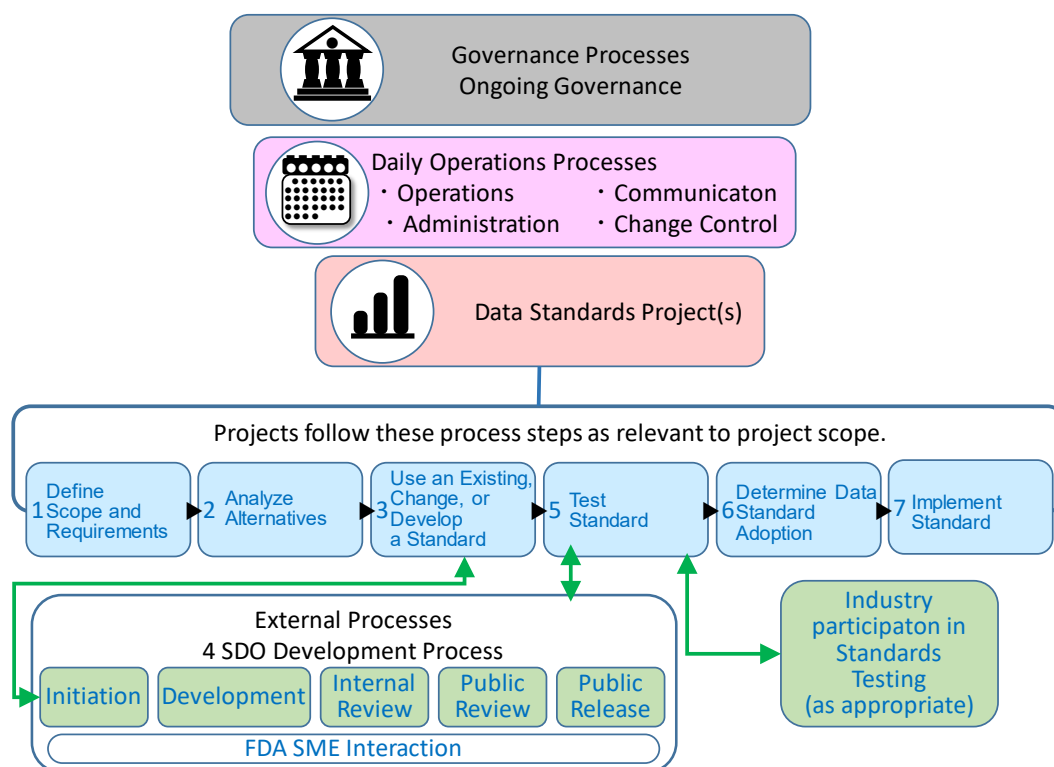


図 2 Data Standards Program Action Plan の Figure2 Data Standards Development Framework [90]

表 7 データ変換ツール

Title	Date Posted
Data Quality Review and Characterization Programs	05/30/2019
Mother-Infant Linkage Table	01/31/2019
SAS Code for Transforming the IBM MarketScan® Research Databases (MarketScan) into the Sentinel Common Data Model	01/29/2019
Sentinel Common Data Model	10/31/2018
Sentinel Data Quality Assurance Practices	03/23/2017

しかし、FDA としてはこの分野を SCDM に集約しようとしているわけではない。

2019 年 1 月に FDA から公表された Data Standards Program Action Plan (Draft Version: 3.4 [90], 最新は 11 月公表の Version: 3.7 [91]) 及び National Cancer Institute (NIH) の 2019 年 2 月 13 日のニュース&イベント [92]の中で FDA, CDC 及び NCATS

(NIH の研究機関の 1 つ) は, Patient-Centered Outcomes Research Trust Fund (PCORTF) の Common Data Harmonization Pilot Project により, 表 8 の 4 つの最も一般的な共通データモデル (CDM) と容易にデータ交換を行う FHIR^[93] (補遺 1 参照) ベースの単一のポータルインフラを開発している. これにより研究者が 4 つの CDM すべてに対して実行できるユニバーサルクエリを作成する機能, 横断的 CDM クエリの結果の安全な移送と集約, 及び結果を CDISC STDM ファイルとして FDA に直接送信することができる (図 3).

つまり, FDA は何らかの CDM を経由することで最終的に CDISC STDM ファイルとして提出されることを目指している.

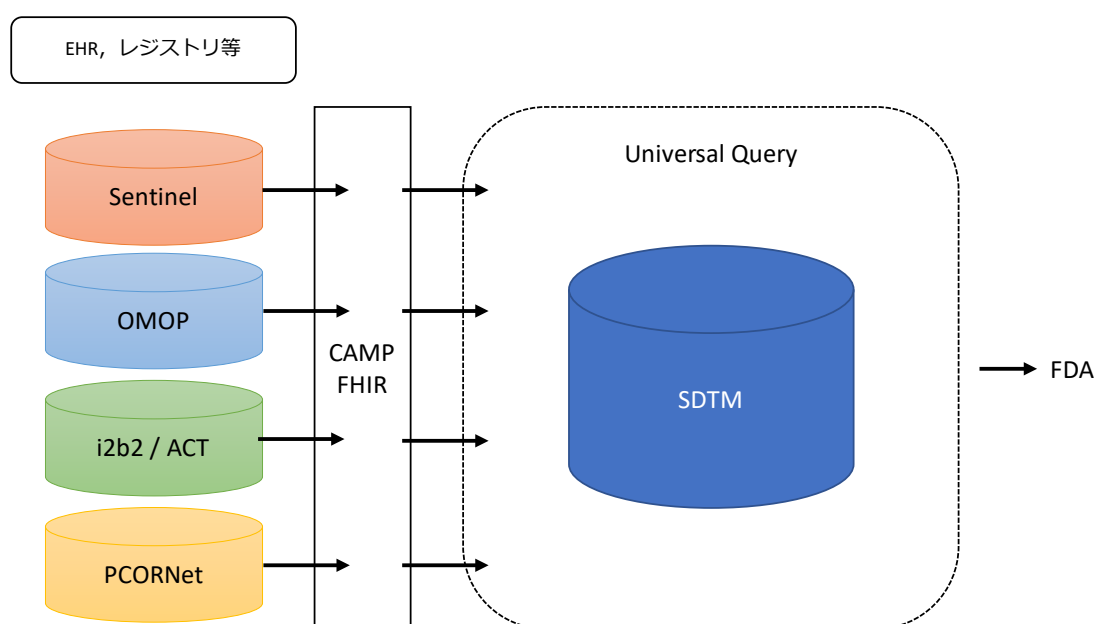


図 3 各種データ標準を SDTM に集約するイメージ

表 8 US で一般的な Common Data Model

名称	url
Sentinel Common Data Model	https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/data/distributed-database-common-data-model
OMOP Common Data Model (OHDSI)	https://www.ohdsi.org/data-standardization/ https://github.com/OHDSI/CommonDataModel
i2b2 Research Data Warehouse	https://i2b2.cchmc.org/
PCORnet Common Data Model	http://www.pcor.net.org/pcor-net-common-data-model/
FHIR Common Data Models Harmonization Implementation Guide	http://build.fhir.org/ig/HL7/cdmh/cdmh-overview.html

一方日本では、複数の団体が各々独自の CDM 規格を作成しているが、国として相互運用の保証を求めるなどの明確な戦略がとられていない。データ移送規格としては、施設間で行われている SS-MIX（補遺 1 参照）が知られているが、それも一部の施設に限られており、二次利用者－施設間のデータ移送の規約は設けられていない。

第3章 Stakeholder Engagement

Stakeholder engagement has been, and will continue to be, an important part of FDA's RWE Program. In addition to FDA's stakeholder engagement initiatives outlined in this section, the Appendix details research demonstration projects with stakeholders to facilitate the use of RWE in regulatory decision-making.

“The efforts of the FDA should provide insights regarding potential uses of RWE for regulatory decisions, but are just one aspect of a larger challenge. If RWD and RWE are to be effectively leveraged for public health purposes, there will need to be shared learning and collaboration across clinicians, patients, health care systems, pharmaceutical companies, and regulators.”

Corrigan-Curay, J., Sacks, L., and Woodcock, J. JAMA Viewpoint, September 4, 2018

Framework では FDA の取り組みは RWE を利用するための課題の 1 面に過ぎず、臨床医、患者、医療システム、製薬会社、規制当局間で学習と協働が必要であることを、CDER の職員である CJ. Curay の投稿^[94]を引用して述べている。投稿はこの後に“Sentinel の商用データパートナーが重要な安全性の質問に答えるためにリソースをプールすることの価値を認識しているように、臨床及び研究の目的でシームレスに活用できる高品質で相互運用可能なデータネットワークを作成するには、さらなるコラボレーションが必要である。さらに、患者中心（患者の声を生かした）の研究であるという目標を達成するためには、モバイルなどの技術的進歩を活用する必要がある。ヘルスケア、医療提供システムの枠組みを超えた患者の体験をキャプチャし、従来のランダム化臨床試験の制御された範囲を超えて医療製品がどのように機能するかについて、より包括的な状況を明らかにする。”と続いており、高品質な RWD の環境構築には各ステークホルダーの協力が必要であること、目的は患者中心の研究であり、従来の臨床試験の範囲を超えた、より包括的な医薬品の働きを理解することが目的であることが述べられている。

Internal Engagement. In December 2017, FDA launched an internal website and outreach effort to engage FDA staff in activities supporting FDA's program to evaluate the use of RWE for regulatory decisions. At the center of this effort was the launch of the RWE Subcommittee of CDER's Medical Policy and Program Review Council, which includes leadership across CDER and CBER. The RWE Subcommittee will serve as a cross-cutting forum for RWE issues and will focus on CDER's evaluation of RWE and guide policy development. Staff from the Office of New Drugs may consult with the RWE Subcommittee when evaluating the use of RWD and RWE to inform regulatory decisions about product effectiveness. The RWE Subcommittee will provide advisory

recommendations as needed on whether underlying data, methods, and other study design elements are appropriate to provide support for a regulatory decision. The Subcommittee will also provide review divisions with additional resources to evaluate the use of RWE, consider how stakeholders propose to use RWE, and identify areas in which policy development will facilitate consistent practices.

Framework では、RWE を規制上の意思決定に用いるための FDA 内の体制整備について記載されている。CDER に設置された RWE 小委員会が生物学的製剤を含む医薬品全般について横断的、一貫性をもってデータ、研究デザインの検討、勧告を行い、新薬審査の担当職員は RWD 及び RWE を利用する場合は小委員会に相談すること、とされている。

External Engagement. In September 2017, through its cooperative agreement with the Duke Margolis Center for Health Policy, FDA convened a public meeting that explored the use of RWE for regulatory decisions.¹⁴ Representatives from industry, academia, patient advocacy groups, and other stakeholders discussed, among other things, opportunities and challenges associated with applying RWD and RWE to demonstrate product effectiveness, including the data acquisition, study design, and analytic methods necessary to establish causal inference. The workshop informed development of FDA's RWE framework.

¹⁴This meeting satisfies a PDUFA VI commitment to gather input on topics related to the use of RWE for regulatory decision-making.

規制当局の外に向けては、デューク大学のマーゴリス保健政策センターと協力して規制の意思決定のための RWE の使用を検討する公開会議が開催され、以下の 3 つのドキュメントと YouTube の動画が公表されている注^r。

- ・ WHITE PAPER A FRAMEWORK FOR REGULATORY USE OF REAL-WORLD EVIDENCE
- ・ Real World Evidence A Path Forward
- ・ SUMMARY OF PUBLIC COMMENT A FRAMEWORK FOR REGULATORY USE OF REAL-WORLD EVIDENCE

さらに、2019 年には 2 日間にわたるワークショップ^[95]が開催され、以下の 4 つのドキュメントと YouTube の動画が公表されている。

- ・ Leveraging Randomized Clinical Trials to Generate Real-World Evidence for Regulatory Purposes. Biographies

注^r FDA の[アーカイブ](#)はリンクが切れているが、Duke Margolis Center に公開されている。[117]

- ・ Leveraging Randomized Clinical Trials to Generate Real-World Evidence for Regulatory Purposes. Discussion Guide
- ・ Leveraging Randomized Designs to Generate RWE
- ・ Leveraging Randomized Clinical Trials to Generate Real-World Evidence for Regulatory Purposes

上記の3番目のドキュメントのなかで、RWDの簡単な利用方法は試験の対象患者を見つけ、組入れ基準を評価することであるが、すでに市販され、安全性について詳細なデータの収集や定期的なモニタリングが必要ではない場合には、遠隔診療、オンラインPRO、歩数計、心拍数、血圧、心房細動などエピソードなどを検出するスマートウォッチなどのデバイスの利用を含めた明確で新しいエンドポイントを用いることが可能であるとされている。また、まったくの新医薬品では、治験責任医師による診察を含む安全監視が必要であるが、モニタリング責任を明確にすることで分散型の試験を行える可能性があり、RWDのみを用いる場合でも死亡や入院などの明確なエンドポイントは正確に記録されるため利用可能であること、後期の急性心筋梗塞、脳卒中を予防するための補助化学療法試験又はビスホスホネートの骨折予防試験又は抗血小板薬維持試験などではRWDが利用可能な場合があることが説明されている。

FDA is also engaged in a project by the Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI)¹⁵ to evaluate the use of RWD in randomized trials to generate RWE about medical products.

In addition, through the National Academy of Sciences, Engineering, and Medicine, FDA supported a three-series workshop titled “Examining the Impact of Real World Evidence on Medical Product Development.” FDA staff engaged in the planning of each workshop, and FDA leadership participated in these workshops.

- ・ September 2017 – [Workshop 1: Incentives](#)
- ・ March 2018 – [Workshop 2: Practical Approaches](#)
- ・ July 2018 – [Workshop 3: Application](#)

FDA will continue to engage stakeholders through public meetings and other forums as part of its RWE Program.

¹⁵ CTTI was established by FDA and Duke University as a public-private partnership in 2007. It comprises more than 80-member organizations and several individual patient/caregiver representatives working to identify and promote practices that will increase the quality and efficiency of clinical trials.

CTTI^{注s}には、RWD を臨床試験に用いる際の適格性基準の作成と使用、患者のモバイルデータの利用、分散型臨床試験^{注t}に関する推奨事項やツールが開発され提供されている。

この3回のworkshopはまとめられてwebに公表されている^{注u}。Workshopでは多くのアカデミア、製薬企業からRWD及びRWEを利用した事例を用いて課題や有用性について多くのディスカッションが行われた。FDAのCDER、CBER及びCDRHの代表者はいずれも各センターで今後もRWEを継続して利用することに関心はあるが、規制上の根拠となる基準は必然的に異なることを認めており、立場によってRWD及びRWEへの期待及び受け入れの基準が異なっていることが明確になっている。

注s CTTI <https://www.ctti-clinicaltrials.org/>

注t 遠隔臨床試験、バーチャル臨床試験など、拠点となる臨床試験実施医療機関に患者を集めずに行われる試験。

注u Examining the Impact of Real-World Evidence on Medical Product Development. Proceedings of a Workshop Series. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539609/>

第4章 Conclusion

FDA will continue its efforts to evaluate and explore ways and methods to optimize the utility of RWE. FDA has developed this Framework to guide its RWE Program. FDA already has taken the initiative to pilot projects that further the understanding of potential uses of RWD and RWE and will continue these efforts. Throughout this process, FDA is making stakeholder engagement a key aspect of its RWE Program.

結語として、RWD と RWE の有用性を最適化する方法の探求を継続することが宣言されている。

Framework の公表は 2018 年 12 月 6 日であるが、翌年 1 月 28 日には FDA 長官による“臨床試験と臨床ケアの間の障壁を打破し、規制上の意思決定に RWE を組み込む”スピーチ^[96]が行われている。その中で、FDA と利害関係者が患者の利益のために規制上の決定における RWD と RWE の利用を前進させるのに役立つ追加活動として 2019 年は以下の 4 つを行うと発表している。

- ・ 臨床試験におけるデジタル技術のシームレスな統合をサポートするために、臨床試験の効率的な監視を強化するためにデジタルシステムを使用する方法に関する枠組みの開発を支援するステークホルダー会議を開催する予定である。
- ・ 患者が常に研究者のもとを訪れる必要がない、デジタル技術を使用した臨床試験は患者にもたらす大きな可能性があると考えており、これは FDA の優先事項である。
- ・ 市販医薬品の標示変更が医療提供者の処方決定と患者の転帰に与える影響について、審査担当者がより多くの洞察を得る方法を模索する。
- ・ 高度なアルゴリズムを組み込んだ製品を評価し、これらのアプローチを活用した新しいレギュラトリーサイエンスツールを開発する FDA の能力を促進する FDA レビューアーとマネージャーの能力を向上させることを目的として、医療製品センターは INFORMED^{注v}、外部の学術パートナーと協力して機械学習と AI に関する FDA カリキュラムを開発する予定である。

前半の 2 件は、Duke 大学と FDA による CTTI^[97]によりドキュメント、ツールの開発が進められている。また、2019 年 3 月に遠隔試験を推進する 2 つのガイダンスを公表するとともにステートメントが公表されている^[98]。さらに、効果的な医薬品開発プログラムの促進を目的とする公聴会^[99]が 2019 年 10 月 7 日に開催され、ゲノム、バイオマーカーの利用から AI の利用まで様々な方法がディスカッションされている。また、8 月に公表された CDRH のレギュラトリーサイエンスにおける 10 の優先事項^[100]の 1 番目に Big Data、3 番目に RWE の利用が示されている。これらを含め新薬申請における RWD, RWE の利用に

注v Information Exchange and Data Transformation (INFORMED) Initiative,
<https://www.hhs.gov/cto/projects/information-exchange-and-data-transformation-initiative/index.html>

直接関係するガイダンス（ドラフト含む）を、Framework の Appendix にまとめられているものを含めて時系列に並べると次の表 9 のようになる。

表 9 RWD, RWE の利用に関連するガイダンス

公表年月	表題
August 2013	The guidance Oversight of Clinical Investigations- A Risk-Based Approach to Monitoring
September 2013	The guidance Electronic Source Data in Clinical Investigations
August 2017	The guidance Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices
* April 2018	The guidance Special Protocol Assessment Guidance for Industry
* Jun 2018	The Draft Guidance Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders ^[101]
July 2018	The guidance Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations
January 2019	The draft guidance Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry ^[102]
* March 2019	The draft guidance for Industry Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development ^[19]
* March 2019	The draft Guidance A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers ^[103]
* March 2019	The Guidance Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Demonstration of Effectiveness of Human Drugs and Biological Products ^[104]
* May 2019	The draft guidance for Industry Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics ^[17] .
June 2019	Draft Guidance Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry ^[105]
September 2019	Draft Guidance Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients, Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders ^[106]
* December 2019	Guidance for Industry Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products ^[107]

上記のうち、「*」がついているのは Framework 中で参照されていないものであるが、Special Protocol, Patient-Focused Drug Development 以外は Framework より後の公表である。最後のガイダンスは、主たる適応についての新薬申請に加えて追加適応症を申請する場合の有効性を立証する根拠となる試験のデザイン、統計手法、比較対象などについて

てより柔軟な対応を行うもので、従来必要とされた臨床試験の数を2件から1件で可能にすること、単一の試験成績を補完（認められた差の意味付けなど）するものとしてRWEが記載されているが、例えばUSで2018年に承認された新薬59件のうち25件（42%）が1つの試験のみに基づいて承認されている^[108]、しかし、その多くがオーファン又は抗がん剤であり、規制が緩められたというより、現状に合わせられたとみるべきであろう。また、まだガイダンスは公表されていないが、9月の論文^[109]でCDERの職員が観察研究による有効性評価に必要なデータの標準化と品質に関するガイダンスを作成中であることが述べられている。このように並べてみると、まだ作成されておらず、最も必要とされるのは、「The guidance Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices」の医薬品版及び「The guidance Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data」^[40]の有効性評価版であろう。

報告書の終わりに

新薬申請における RWD 及び RWE の利用を整理すると

- ① 通常の臨床試験の実施が困難で現状において単群試験の成績で審査されるもの（希少疾患）。
- ② 既存医薬品の適応、用法用量の拡大・変更
- ③ 長期間の追跡を行い、死亡や入院といった真のエンドポイントを用いる試験。
- ④ 新規有効成分の第 3 相の後期試験や既承認薬の効能追加など、試験開始時点で安全性情報が十分に得られており、定期的なモニタリングが不要で、死亡や入院といった EHR においても正確な記録が望めるエンドポイントを用いる場合^{注 w}。
- ⑤ 従来の厳密な組入れ基準と管理下で実施される試験成績から得られる結果と、Pragmatic trial designs に代表される市販後の実診下に近い状況から得られる結果とのギャップを埋める情報を得る目的。
- ⑥ 患者中心の臨床試験（患者が実感できる有効性指標の利用）^{注 x}

となるであろう。この中で、②、③、④は現状の臨床試験の効率やコストの改善を期待できる。しかし、①、⑤、⑥はどちらかといえば、現状に新たな情報の追加を求めている。また、この中でランダム化を伴わない場合があるのは①、②であり、他は原則ランダム化が必要とされている。3 回の workshop（第 3 章参照）における演者の発表、質問・意見を見ると、アカデミア、製薬企業は RWD 及び RWE を利用することで臨床試験及び新薬申請の効率化、期間の短縮を期待するのに対して、FDA は承認審査、意思決定の精度と市販後の状況の予見性を高めること及び患者の利益に主眼が置かれているようである。

しかし、Framework とは別に、FDA は臨床試験デザインを改革する活動として「Complex Innovative Trial Designs」を進めている。これはバイオマーカーと薬剤の評価の臨床試験を同時に行う、複雑な adaptive design を用いるなど、従来行われていない革新的な試験デザインである。実施に当たっては既存の臨床試験データ及び RWD を用いたシミュレーションによる試験のデザインが必要になる場合のほか、試験内で改めて外部情報（履歴情報）を収集する、以前の研究からコントロールアームデータを得ることも含まれるかもしれない。

Framework は US 国内を主な対象にしているため、RWD 及び RWE を製薬企業が利用できないという課題は含まれていない。対して、そもそも RWD の利用が大きく制限されている日本においては、これまで述べてきたことは遠い話と思われるかもしれない。しかし、日本の個人情報の保護に関する法律は本人同意を基本としているので、前記の③、④、⑤、⑥といったランダム化を伴い、本人同意（IC）を得る試験計画は問題なく実施可能である。反対に言えば、①及び②における外部対照群としての利用は対照群の患者同意を得ることが現実的でない場合が多く、法令の整備が必要となる。しかし、医薬品医療機器等法は 2019 年の改正で第 68 条の 2 第 2 項を患者登録、診療情報データベースの保

注 w 日本の各医療機関の電子カルテ（EMR）では一般に院内死亡以外は転帰は記録されていない。

注 x 21 USC 355g に framework の目的に患者中心の成果研究活動を含むと定義されている。

有・管理者（団体）についても個人情報の適用例外として適正使用に必要な情報の収集に協力できるように改正されているので、迅速承認などにより市販後に必要な場合は RWD の利用が可能となっている。また、承認前については、2020 年 1 月現在で、個人情報の保護に関する法律の見直しの中で医療技術の開発など公益性の高い場合に本人同意なく第三者提供が認められる方向で検討が進んでおり法令の整備が期待できる^[110]。日本の薬事承認審査について、Framework の様な広範なドキュメント化などは行われていないが、FDA を含む国際的な動向を意識しつつ、無作為化比較試験が困難な希少疾患を対象とした試験などにおいてレジストリデータを活用した製造販売承認申請の受け入れが始められるなど、RWD 及び RWE の利活用に向けた整備が始まりつつある。（補遺 4 参照）

Framework は序文で RWD と RWE を定義しているが、具体的な定義はドキュメント及び人によって違いがあることが報告されている^[111]。RWE の定義を Framework 内における利用目的から見ると①RCT Duplicate をはじめとして、従来の臨床試験で用いられる評価指標を用いて現実の医療、患者における有効性を評価する場合と、②患者中心の医療を含め、従来の臨床試験では用いられていない有効性指標による、現実の医療、患者における有効性、有用性のエビデンスを得る場合に大きく分けられる。RWD 及び RWE について考え、議論する際には、その多様な目的のうちどこにフォーカスするかを明らかにしておく必要があるであろう。

Framework の用語集

Case Report Form (CRF):

治験実施計画書に基づいた臨床研究の専門文書で、各参加者の臨床試験に不可欠な情報を収集するために用いられる。臨床試験に参加する各患者に関するデータはすべて CRF に記録する。症例報告書は紙形式でも電子形式でもよい。

Clinical Trial:

健康関連の生物医学的アウトカム又は行動的アウトカムに対する介入の効果を評価するために、1人以上のヒト被験者を1つ以上の介入(プラセボ又はそのほかの対照を含みうる)にプロスペクティブに割り付ける研究。臨床試験は介入的臨床試験である。

ClinicalTrials.gov:

多くの臨床試験を ClinicalTrials.gov ウェブサイトに公表するよう要求し、試験終了後に特定の要約試験結果を掲載することにより、透明性を促進するために設立されたデータベース。

Data Standard:

特定のタイプのデータをコンピュータシステム間でどのように構造化、定義、フォーマット、又は交換すべきかに関する一組の規則。データ標準は、申請資料を予測可能で一貫したものにし、情報技術システムや科学ツールが利用できる形式にする。

Medical Claims Data:

医療提供者が治療やそのほかの介入に対する支払いを受けるために保険会社に提出する請求書(明細書)からの情報の編集。クレームデータは、WHO の国際疾病分類コード(ICD-CM)のような標準化された医療コードを使用して、診断と治療を識別する。

Observational Study:

臨床試験とはみなされない非介入的臨床研究デザイン。

Observational Study, Prospective:

研究開始時に対象集団を同定し、その時点から曝露/治療及びアウトカムデータを収集する研究。研究の開始時期は、研究の特定された目的に対する治験実施計画書が開始された時期と定義される。

Observational Study, Retrospective:

集団を同定し、過去のデータ(すなわち、研究開始前に得られたデータ)から曝露/治療を決定する研究。対象変数及びアウトカムは、研究デザイン時に決定する。

Patient Registry:

特定の疾患、状態、又は曝露によって定義される集団に対する特定のアウトカムを評価するために一様なデータ(臨床的及び他の)を収集するために観察研究法を使用し、1つ以上の所定の科学的、臨床的、又は政策的目的に役立つ組織化されたシステム。登録は一般に、疾患の診断(疾患登録)又は薬物、医療機器、そのほかの治療(曝露登録)のいずれかによって定義される。

Patient Reported Outcome (PRO):

臨床医又は誰かによる患者の反応の修正又は解釈なしに、患者(すなわち、研究参加者)の健康状態の状態について直接に患者(すなわち、研究参加者)から得られる報告に基づく測定。PRO は、問診者が患者の反応のみを記録すれば、自己報告又は問診によって測定できる。

Real-World Data (RWD):

様々な情報源からルーチンに収集された患者の健康状態及び/又は医療提供に関するデータ。

Real-World Evidence (RWE):

RWD の分析から得られた医療製品の用法及び潜在的な利益又はリスクに関する臨床的エビデンス。

Sentinel Initiative:

FDA が規制する医薬品をモニタリングするための全国的な電子システムを構築するための長期的な取り組み。

Sentinel System:

規制対象医薬品が市場に出た時点で、規制対象医薬品の安全性に関する情報を FDA が積極的に収集できるようにすることで、FDA の既存の市販後安全性サーベイランス機能を拡大するために、段階的に開発・実施されているシステム。

Framework の References

- Anglemyer A., Horvath H.T., and Bero, L. (2014). Healthcare Outcomes Assessed with Observational Study Designs Compared with Those Assessed in Randomized Trials (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, Art No MR000034. [doi:10.1002/14651858.MR000034.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2).
- Ball, R., Robb, M., Anderson, S.A., and Dal Pan, G. (2016). The FDA's Sentinel Initiative—A Comprehensive Approach to Medical Product Surveillance, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 99(3):265-268. [doi:10.1002/cpt.320](https://doi.org/10.1002/cpt.320).
Sentinel Initiative (Ball et al. 2016) へのリンク
(<https://www.fda.gov/safety/fdassentinelinitiative/ucm2007250.htm>) は切れているので, <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.320> を参照
- Benson, K. and Hartz, A.J. (2000). A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials, *New England Journal of Medicine*, 342:1878-1886.
[doi:10.1056/NEJM200006223422506](https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422506).
- Berger, M.J, Sox, H., Willke, R.J., Brixner, D.L., Hans-Georg, E., Goettsch, W., Madigan, D., Makady, A., Schneeweiss, S., Tarricone, R., Wang, S.V., Watkins, J., and Mullins, C.D. (2017). 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, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(9):1033- 1039. [doi:10.1002/pds.4297](https://doi.org/10.1002/pds.4297).
- Clinical Trial Transformation Initiative (CTTI) (2017). CTTI Recommendations: Registry Trials. Retrieved from <https://www.ctti-clinicaltrials.org/files/recommendations/registrytrials-recs.pdf>.
- Cooper, C.J., Murphy, T.P., Cutlip, D.E., Jamerson, K., Henrich, W., Reid, D.M., Cohen, D.J., Matsumoto, A.H., Steffes, M., Jaff, M.R., Prince, M.R., Lewis, E.F., Tuttle, K.R., Shapiro, J.I., Rundback, J.H., Massaro, J.M., D'Agostino, R.B., and Dworkin, L.D. (2014). Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis, *New England Journal of Medicine*, 370(1):13-22. [doi:10.1056/NEJMoa1310753](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310753).
- Eapen, Z.J., Lauer, M., and Temple, R.J. (2014). The Imperative of Overcoming Barriers to the Conduct of Large, Simple Trials. *Journal of the American Medical Association*, 311(14): 1397-1398. [doi:10.1001/jama.2014.1030](https://doi.org/10.1001/jama.2014.1030).
- Eworuke, E. (2017). Integrating Sentinel into Routine Regulatory Drug Review: A Snapshot of the First Year Risk of Seizures Associated with Ranolazine [Power Point Presentation]. Retrieved from https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/communications/publications-presentations/Sentinel-ICPE-2017-Symposium-Snapshot-of-the-First-Year_Ranexa-Seizures.pdf.
- Food and Drug Administration, Center for Medicare Services, and Acumen Team. (2018). Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization

- Practices Meeting: Relative Effectiveness of Cell-cultured versus Egg-based Influenza Vaccines, 2017-18 [Power Point Presentation]. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2018-06/flu-03-Lu-508.pdf>.
- Ford, I. and Norrie, J. (2016). Pragmatic Trials. *New England Journal of Medicine*, 375:454-463. [doi:10.1056/NEJMr1510059](https://doi.org/10.1056/NEJMr1510059).
- Fralick, M., Kesselheim, A.S., Avorn, J., and Schneeweiss, S. (2018). Use of Health Care Databases to Support Supplemental Indications of Approved Medications, *JAMA Internal Medicine*, 178(1): 55-63. [doi:10.1001/jamainternmed.2017.3919](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3919).
- Franklin, J.M., and Schneeweiss, S. (2017). When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(6):924-933. [doi:10.1002/cpt.857](https://doi.org/10.1002/cpt.857).
- Fröbert, O., Lagerqvist, B., Olivecrona, G., Omerovic, E., Gudnason, T., Maeng, M., Aasa, M., Angerås, O., Calais, F., Danielewicz, M., Erlinge, D., Hellsten, L., Jensen, U., Johansson, A.C., Kåregren, A., Nilsson, J., Robertson, L., Sandhall, L., Sjögren, I., Östlund, O., Harnek, J., and James, S.K. (2013). Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, *New England Journal of Medicine*, 369:1587-1597. [doi:10.1056/NEJMoa1308789](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789).
- Guadino, M., Di Franco, A., Rahouma, M., Tam, D.Y., Iannaccone, M., Deb, S., D'Ascenzo, F., Abouarab, A.A., Girardi, L.N., Taggart, D.P., and Fremes, S.E. (2018). Unmeasured Confounders in Observational Studies Comparing Bilateral Versus Single Internal Thoracic Artery for Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis, *Journal of the American Heart Association*, 7:e008010. doi.org/10.1161/JAHA.117.008010.
- Gliklich, R.E., Dreyer, N.A., and Leavy, M.B., editors. (2014). Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. 1, Patient Registries. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208643>.
- Hemkens, L.G., Contopoulos-Ioannidis, D.G., and Ioannidis, J.P. (2016). Agreement of Treatment Effects for Mortality from Routinely Collected Data and Subsequent Randomized Trials: Meta-Epidemiological Survey, *BMJ*, 352:i493. [doi:10.1136/bmj.i493](https://doi.org/10.1136/bmj.i493).
- Hernandez, A.F., Fleurence, R.L., and Rothman, R.L. (2015). The ADAPTABLE Trial and PCORnet: Shining Light on a New Research Paradigm, *Annals of Internal Medicine*, 163(8):635-636. [doi:10.7326/M15-1460](https://doi.org/10.7326/M15-1460).
- Izurieta, H.S., Thadani, N., Shay, D.K., Lu, Y., Maurer, A., Foppa, I.M., Franks, R., Pratt, D., Forshee, R.A., MaCurdy, T., Worrall, C., Howery, A.E., and Kelman, J. (2015). Comparative Effectiveness of High-dose versus Standard-dose Influenza Vaccines in US Residents Aged 65 Years and Older from 2012 to 2012 Using Medicare Data: a Retrospective Cohort, *Lancet Infect Dis*, 15(3):293-300. [doi:10.1016/S1473-3099\(14\)71087-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71087-4).

- Izurietia, H.S., Wernecke, M., Kelman, J., Wong, S., Forshee, R., Pratt, D., Lu, Y., Sun, Q., Jankosky, C., Krause, P., Worrall, C., MaCurdy, T., Harpaz, R. (2017). Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older, *Clinical Infectious Diseases*, 64(6):785-793. doi.org/10.1093/cid/ciw854.
- Khozin, S., Abernethy, A.P., Nussbaum, N.C., Zhi, J., Curtis, M.D., Tucker, M., Lee, S.E., Light, D.E., Gossai, A., Sorg, R.A., Torres, A.Z., Patel, P., Blumenthal, G.M., and Pazdur, R. (2018). Characteristics of Real-World Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab and Pembrolizumab During the Year Following Approval, *Oncologist*, 23(3): 328-336. [doi: 10.1634/theoncologist.2017-0353](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0353).
- Maggiono, A.P., Franzosi, M.G., Fresco, C., Turazza, F., and Tognoni, G. (1990). GISSI Trials in Acute Myocardial Infarction, *CHEST Journal*, 97(4), Supplement: 146S-150S. [doi:10.1378/chest.97.4_Supplement.146S](https://doi.org/10.1378/chest.97.4_Supplement.146S).
- Mishra, P., Florian, J., Peter, J., Vainorius, M., Fried, M.W., Nelson, D.R., and Bimkrant, D. (2017). Public-Private Partnership: Targeting Real-World Data for Hepatitis C Direct-Acting Antivirals, *Gastroenterology*, 153(3):626- 631. doi.org/10.1053/j/gastro.2017.07.025.
- Moeny, D. (2017). Integrating Sentinel into Routine Regulatory Drug Review: A Snapshot of the First Year Venous Thromboembolism after Continuous or Extended Cycle Oral Contraceptive Use [Power Point Presentation]. Retrieved from https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/communications/publications-presentations/Sentinel-ICPE-2017-Symposium-Snapshot-of-the-First-Year_Lybre.pdf.
- O'Brien, E. and Curtis, L. (2017). Leveraging Electronic Health data in a Multinational Clinical Trial: Early Learnings from the HARMONY-OUTCOMES EHR Ancillary Study [Power Point Presentation]. Retrieved from <https://www.nihcollaboratory.org/Pages/GR-Slides-07-14-17.pdf>.
- Przepiorka, D., Ko, C., Deisseroth, A., Yancey, C., Candau-Chacon, R., Chiu, H., Gehrke, B.J., Gomez-Broughton, C., Kane, R.C., Kirshner, S., Mehrotra, N., Ricks, T.K., Schmiel, D., Song, P., Zhao, P., Shou, Q., Farrell, A.T., and Pazdur, R. (2015). FDA Approval: Blinatumomab, *Clinical Cancer Research*, 21(18): 4035-4039. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0612](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0612).
- Peto, R., Collins, R., and Gray, R. (1995). Large Scale Randomized Evidence: Large Simple Trials and Overview of Trials, *Journal of Clinical Epidemiology*, 48(1): 23-40. [doi:10.1016/0895-4356\(94\)001](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)001).
- Rovelli, F., De Vita, C., Feruglio, G.A., Lotto, A., Selvini, A., and Tognoni, G. (1987). GISSI Trial: Early Results and Late Follow-Up. Gruppo Italiano per la Sperimentazione della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico, *Journal of the American College of Cardiology*, 10(5), Supplement 2: 33B-39B. [doi:10.1016/S0735-1097\(87\)80426-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(87)80426-6).

- Taylor, L.G. (2017). Integrating Sentinel into Routine Regulatory Drug Review: A Snapshot of the First Year Antipsychotics and Stroke Risk [Power Point Presentation]. Retrieved from https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/communications/publications-presentations/Sentinel-ICPE-2017-Symposium-Snapshot-of-the-First-Year_Antipsychotic_stroke.pdf.
- Wang, S.V., Schneeweiss, S., Berger, M.L., Brown, J., de Vries, F., Douglas, I., Gagne, J.J., Gini, R., Klungel, O., Mullins, C.D., Nguyen, M.D., Rassen, J.A., Smeeth, L., and Sturkenboom, M. (2017). Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment in Healthcare Database Studies V1.0, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(9):1018-1032. [doi:10.1002/pds.4295](https://doi.org/10.1002/pds.4295).

FDA Guidances Noted in this Document

- In August 2017, FDA issued the guidance [Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices](#). This guidance clarifies how the FDA evaluates real-world data to determine whether they are sufficient for generating the types of real-world evidence that can be used in FDA regulatory decision-making for medical devices.
- In May 2013, FDA issued the guidance [Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data](#) (Pharmacoepidemiologic Guidance). This guidance includes recommendations for evaluating the data sources used in pharmacoepidemiologic safety studies.
- In December 2009, FDA issued the guidance [Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims](#). This guidance describes how the FDA reviews and evaluates existing, modified, or newly created PRO instruments used to support claims in approved medical product labeling.
- In May 2001, FDA issued the guidance [E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials](#). This guidance is intended to assist applicants in choosing a control group for clinical trials intended to demonstrate the efficacy of a treatment.
- In December 2016, FDA issued the guidance [Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers](#). This guidance provides recommendations on the use of electronic systems and processes that employ multiple electronic media to obtain informed consent for both HHS-regulated human subject research and FDA-regulated clinical investigations of medical products.
- In September 2013, FDA issued the guidance [Electronic Source Data in Clinical Investigations](#). This guidance promotes capturing source data in electronic format and provides recommendations on the capture, review, and retention of electronic source data in FDA-regulated clinical investigations.
- In July 2018, FDA issued the guidance [Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations](#). This guidance provides recommendations on ensuring the integrity of EHR data that are collected and used as electronic source data in clinical investigations of medical products.
- In June 2017, FDA issued the draft guidance [Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 - Questions and Answers](#). This guidance discusses procedures to help ensure that electronic records and electronic signatures are trustworthy and reliable and proposes a risk-based approach when deciding to validate electronic systems, implement audit trails for electronic records, and archive records that are pertinent to clinical investigations.
- In August 2013, FDA issued the guidance [Oversight of Clinical Investigations- A Risk-Based Approach to Monitoring](#). This guidance assists sponsors of clinical investigations in developing risk-based monitoring strategies and plans for investigational studies of medical products.

Framework の Appendix

Appendix

DEMONSTRATION PROJECTS

The following are demonstration projects that FDA is funding to inform the Agency about the use of RWD and RWE.

Current Demonstration Projects to Inform Assessment of Fitness for Use in Regulatory Decisions

[Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data](#): One of the challenges in using data from EHRs is that no standards exist for describing the quality and completeness of electronic health data. Understanding the characteristics of a data source is critical for investigators in their determination about whether the data are fit for a specific use. Effective use of the growing number of data sources and distributed networks will require adoption of a uniform approach to describing the quality characteristics of electronic health data, as well as the data capture characteristics at the institutional, provider, and health plan levels and data domain level. FDA is supporting a project to develop, test, and implement a standards-based approach to describing data characteristics and quality and presenting relevant metrics.

[Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data](#): Another challenge with using EHRs is that they were developed for clinical care, not clinical research. Despite overlap in the information needed for both, the way information is captured may not always be optimized for research use. FDA is collaborating with the University of California in San Francisco's (UCSF) Carol Franc Buck Breast Care Center on developing the source data capture from EHRs (One Source) program.

This project will demonstrate a single-point, data capture approach from the EHR to an electronic data capture system (EDC) using open, consensus-based standards. This could allow data collected in the EHR to be used as part of an FDA-regulated clinical trial, eliminating the need for duplicate entry, and potentially saving time, money, and eliminating an opportunity for errors. This project will provide a cloud-based HIPAA and 21 CFR Part 11-compliant tool for researchers of patient-centered outcomes to seamlessly integrate EHR and EDC systems.

[HARMONY-OUTCOMES Ancillary Study \(NCT02465515\)](#): FDA is supporting research to examine the feasibility of using EHRs in clinical research. Through a collaboration between the Duke Clinical Research Institute and GlaxoSmithKline (GSK), the HARMONY-OUTCOMES Ancillary Study will examine how EHRs at selected trial sites in GSK's

cardiovascular outcome trial for albiglutide could have been used to identify eligible participants, populate baseline characteristics of participants into an electronic CRF, and identify clinical endpoints (O'Brien and Curtis 2017).

[INFORMED Collaborations in Oncology](#): FDA is collaborating on the use of RWD to generate RWE. For example, as part of the Information Exchange and Data Transformation (**[INFORMED](#)**), the **[Oncology Center for Excellence](#)** is collaborating with **[Flatiron Health](#)** to examine how RWD can be used to gain insights regarding the safety and effectiveness of new cancer therapies (Khozin et al. 2018). In addition, in June 2017, FDA's partnership with **[CancerLinQ](#)**, the American Society of Clinical Oncology's big data initiative, was **[announced](#)**. FDA and CancerLinQ will be using real-world, aggregate, de-identified patient care data from oncology practices to look at a variety of issues related to the appropriate use of newly approved therapies. The initial focus will be on immunotherapy agents approved for melanoma. By working with these data to explore questions around the use of new oncologic agents, FDA will better understand how to evaluate the relevance and quality of these data.

[FDA-Catalyst Program](#): The FDA-Catalyst is an initiative that leverages the Sentinel infrastructure and other capabilities of the Sentinel System while supplementing it with data from interventions or interactions with health plan members, providers, or both. FDA-Catalyst provides a platform to answer a wider range of questions than can be addressed by the Sentinel System data alone.

[FDA MyStudies — Mobile Application](#): As part of the FDA-Catalyst program, the *FDA MyStudies* mobile device application was developed to support informed consent as well as secure data collection from patients at multiple study sites or data partners in real time. Specified administrators can download patient responses from a patient data storage environment that is compliant with the HIPAA and Federal Information Security Management Act and can be linked to existing electronic health data. The code for *MyStudies* is open source so software developers can improve upon its capabilities. *MyStudies* has an associated web-based study design portal that allows for the creation, distribution, and modification of questionnaires so it can be configured for different therapeutic areas and health outcomes, which reduces software development hurdles for non-FDA users. As an initial proof of

concept for drug safety and effectiveness research, pregnant women used the app to provide information on exposures such as prescription and OTC drug use and health care outcomes during the last quarter of 2017.

Current Demonstration Projects to Inform Assessment of Study Designs Using RWD to Support Effectiveness

[Implementation of a Randomized Controlled Trial to Improve Treatment with Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation \(IMPACT-AFib\) \(NCT02082548\)](#):

Through FDA-Catalyst, FDA is currently supporting a randomized trial using data from the Sentinel System to test whether a patient and provider educational intervention can increase anticoagulant use for individuals who, per the data within the Sentinel System, have atrial fibrillation and are at increased risk of stroke. Not only is this a critical public health question, it is also a proof of concept trial for conducting interventional effectiveness trials using the Sentinel infrastructure.

[Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network \(HCV-TARGET\)](#): HCV-TARGET is an international research consortium created to inform the ongoing transformation of hepatitis C treatment and research. HCV-TARGET includes 112 academic and community sites in 31 states, Puerto Rico, Canada, and Europe as well as partnerships with multiple industry sponsors, FDA, and the patient advocacy community. In 2011, HCV-TARGET established a national registry to observe patients undergoing hepatitis C treatment and coordinate real-world monitoring on a national scale for new therapies as they enter the market. Since inception in 2011, HCV-TARGET has enrolled more than 10,000 patients treated with HCV direct-acting antiviral-based regimens approved by FDA (Mishra et al. 2017).

Effectiveness Research with Real World Data to Support FDA’s Regulatory Decision-Making: In May 2018 FDA launched a partnership the Brigham and Women’s Hospital/Harvard Medical School that aims to identify and reproduce a representative set of approximately 30 phase 3/4 randomized control trials with observational RWD analyses to delineate the circumstances under which observational studies using existing electronic administrative health care data can replicate the results of clinical trials. The investigators will develop and make a scalable analytics platform available to FDA staff for evaluation of RWD utility.

Current Demonstration Projects on Data Standards and Use of RWD

Common Data Model (CDM) Harmonization Project: Various initiatives have created networks of RWD to capture data across health care delivery systems. Participating organizations within these networks map their databases to a CDM that provides consistent format and content. This project seeks to develop a meta-CDM that enables a researcher to make a single query that is usable across four large RWD networks: FDA’s Sentinel System, the Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI), PCORnet, and the Accrual of Patients to Clinical Trials Network (ACT)/ Informatics for Integrating Biology & the Bedside (i2b2). This project is aimed to achieve a sustainable data network infrastructure, promote interoperability and foster the creation of a Learning Health System. An [overview of the project](#) is accessible on the OHDSI website.

報告書の引用文献

- [1] FDA U.S., "Framework For FDAs Real World Evidence Program," December 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
- [2] FDA U.S., The North Carolina Translational and Clinical Sciences Institute, "Triangle Research Symposium: Real-World Evidence for Regulatory Decision-Making," 7 5 1999. [Online]. Available: <https://tracs.unc.edu/index.php/services/comparative-effectiveness-research/cersymposium2019>.
- [3] E. a. M. National Academies of Sciences, H. a. M. Division, B. o. H. S. Policy and D. a. T. Forum on Drug Discovery, Examining the Impact of Real-World Evidence on Medical Product Development, I. Incentives: Proceedings of a Workshop—in Brief, Washington (DC): National Academies Press (US), 2018.
- [4] A. D. Jiannan Lu, "Demystifying the bias from selective inference: A revisit to Dawid's treatment selection problem," *Statistics and Probability Letters*, no. 118, p. 8–15, 2016.
- [5] J. T. Xiaoying Tian, "Selective inference with a randomized response," *Ann. Statist.*, vol. 46, no. 2, pp. 679–710, 2018.
- [6] J. Corrigan-Curay, "CDER SBIA Webinar Series: Framework for FDA's Real-World Evidence Program," U.S.FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 15 March 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/123160/download>.
- [7] FDA U.S., "Critical Path Initiative," 23 4 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/critical-path-initiative>.
- [8] The U.S. Food and Drug Administration's (FDA) Sentinel Initiative, "Sentinel Initiative and The Sentinel System," [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/>.
- [9] L. G. Taylor, "Integrating Sentinel into Routine Regulatory Drug Review: A Snapshot of the First Year Antipsychotics and stroke risk," 28 August 2017. [Online]. Available: https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/communications/publications-presentations/Sentinel-ICPE-2017-Symposium-Snapshot-of-the-First-Year_Antipsychotic_stroke.pdf.
- [10] E. Eworuke, "Integrating Sentinel into Routine Regulatory Drug Review: A Snapshot of the First Year Risk of seizures associated with Ranolazine," Sept 2017. [Online]. Available: https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/communications/publications-presentations/Sentinel-ICPE-2017-Symposium-Snapshot-of-the-First-Year_Ranexa-Seizures.pdf.
- [11] D. Money, "Integrating Sentinel into Routine Regulatory Drug Review: A Snapshot of the First Year Venous thromboembolism (VTE) after continuous or extended cycle oral contraceptive use," Sept 2017. [Online]. Available: https://www.sentinelinitiative.org/sites/default/files/communications/publications-presentations/Sentinel-ICPE-2017-Symposium-Snapshot-of-the-First-Year_Lybrel.pdf.
- [12] FDA U.S., Sentinel Initiative, "CDER's Medical Product Assessments in Sentinel's Active Risk Identification and Analysis (ARIA) System," [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/drugs/ongoing-aria-assessments>.
- [13] 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部, "抗凝固薬の dabigatran の胃腸出血リスク," *医薬品安全性情報 Vol.12 No.13*, vol. 12, no. 13, pp. 2–4, 19 6 2014.
- [14] FDA U.S. Drug Safety Communication, "FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin," 2 November 2012. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-study-medicare-patients-finds-risks-lower-stroke-and-death-higher>.
- [15] Sentinel System, "Vaccines, Blood and Biologics - About CBER," [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/vaccines-blood-biologics/about>.

- [16] Sentinel Initiative, "Conducting Vaccine Effectiveness Surveillance in Sentinel's PRISM Program," 27 April 2018. [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/methods/conducting-vaccine-effectiveness-surveillance-sentinels-prism-program>.
- [17] FDA U.S., "Draft Guidance for Industry, Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics," 2019 May. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-utilizing-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drugs-and-biologics>.
- [18] FDA U.S., "Guidance for Industry Special Protocol Assessment," April 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/special-protocol-assessment-guidance-industry>.
- [19] FDA U.S., "Draft Guidance for Industry, Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development. ", March 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-natural-history-studies-drug-development>.
- [20] P. D, K. CW, D. A, Y. CL, C.-C. R, C. HJ, G. BJ, G.-B. C, K. RC, K. S2, M. N, R. TK, S. D, S. P, Z. P, Z. Q, F. AT and P. R, "FDA Approval: Blinatumomab," *Clin Cancer Res.*, vol. 21, no. 18, pp. 4035-4039, 15 Sep 2015.
- [21] FDA U.S., "FDA-CATALYST," [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/FDA-catalyst>.
- [22] Sentinel Initiative, "Sentinel Drugs Assessments," [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/drugs/assessments>.
- [23] Sentinel Initiative, "Sentinel Search Results," [Online]. Available: https://www.sentinelinitiative.org/search/site?solrsort=ds_field_date_posted%20desc&f%5B0%5D=bundle%3A drugs_assessments_data_items&f%5B1%5D=im_field_project_status%3A1&f%5B2%5D=s m_field_assessments_study_type%3AModular%20Program&f%5B3%5D.
- [24] Sentinel Initiative, "Sentinel Drugs Assessments, Neuropsychiatric Events following Montelukast Use," 22 April 2019. [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/drugs/assessments/neuropsychiatric-events-following-montelukast-use>.
- [25] Food and Drug Administration, "Joint Pediatric Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee; Notice of Meeting; Establishment of a Public Docket; Request for Comments," 21 8 2019. [Online]. Available: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/08/21/2019-17996/joint-pediatric-advisory-committee-and-drug-safety-and-risk-management-advisory-committee-notice-of>.
- [26] A. L, M. L, L. SH and B. C, "A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia," *Schizophr Res*, vol. 170, no. 2-3, pp. 259-264, 2016.
- [27] U.S. FDA, "APPROVES IBRANCE® (PALBOCICLIB) FOR THE TREATMENT OF MEN WITH HR+, HER2- METASTATIC BREAST CANCER," 4 April 2019. [Online]. Available: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/u_s_fda_approves_ibrance_palbociclib_for_the_treatment_of_men_with_hr_her2_metastatic_breast_cancer.
- [28] Health Research Authority U.K., "Leveraging Electronic Health Data in a Multinational Clinical Trial: Early Learnings from the HARMONY-Outcomes EHR Ancillary Study," 14 July 2017. [Online]. Available: <https://rethinkingclinicaltrials.org/news/grand-rounds-7-14-17/>.
- [29] Health Research Authority UK, "Planning & improving research HARMONY Outcomes Trial," Apr 2015. [Online]. Available: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/harmony-outcomes-trial/>.

- [30] B. A. E, R. R, C. P, A. L and D. NA, "Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process," *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, no. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.4932>, pp. 1-12, 10 Dec 2019.
- [31] A. Maggiono, M. Franzosi, C. Fresco, F. Turazza and G. Tognoni, "GISSI Trials in Acute Myocardial Infarction," *CHEST Journal*, vol. 97, no. 4, pp. Supplement: 146S-150S.
- [32] 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 2017 年度 TF5, "Pragmatic Trials のススメ," 6 2018. [Online]. Available: http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pragmatic_trials.html.
- [33] J. Franklin and S. and Schneeweiss, "When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 201, no. 6, pp. 924-933., 2017.
- [34] M. Fralick, A. Kesselheim, J. Avorn and S. and Schneeweiss, "Use of Health Care Databases to Support Supplemental Indications of Approved Medications," *JAMA Internal Medicine*, vol. 178, no. 1, pp. 55-63., 2018.
- [35] N. S., "Bias and confounding: pharmacoepidemiological study using administrative database," *Yakugaku Zasshi*, vol. 135, no. 6, pp. 793-808., 2015.
- [36] RCT DUPLICATE, "RCT DUPLICATE," [Online]. Available: <https://www.rctduplicate.org/>.
- [37] A. GL, L. M and A. AR, "Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 291, no. 14, pp. 1701-12, 2004.
- [38] R. JE, A. GL, P. RL and e. al, "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial," *JAMA*, vol. 288, no. 3, pp. 321-33, 2002.
- [39] 公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団, "平成 30 年度 (2018 年度) 医療リアルワールドデータの利活用 安全性調査、臨床研究、製造販売承認申請にいかに関与するか," 3 2019. [Online]. Available: http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201803.pdf.
- [40] FDA U.S., "Guidance for Industry, Premarketing Risk Assessment," March 2005. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/premarketing-risk-assessment>.
- [41] FDA U.S., "Guidance for Industry, Development and Use of Risk Minimization Action Plans," March 2005. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-use-risk-minimization-action-plans>.
- [42] FDA U.S., "Guidance for Industry, Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment," March 2005. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/good-pharmacovigilance-practices-and-pharmacoepidemiologi>.
- [43] FDA U.S., "GUIDANCE DOCUMENT E2E Pharmacovigilance Planning.," March 2005. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e2e-pharmacovigilance-planning>.
- [44] FDA U.S., "Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007," 29 3 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>.
- [45] FDA U.S., "GUIDANCE DOCUMENT Postmarketing Studies and Clinical Trials — Implementation of Section 505(o) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act," April 2011. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-studies-and-clinical-trials-implementation-section-505o3-federal-food-drug-and>.
- [46] B. VL, D. SS, S. ND, R. P and R. JS, "Feasibility of Using Real-World Data to Replicate Clinical Trial Evidence," *JAMA Netw Open*, vol. 2, no. 10, p. e1912869, 2019 Oct.

- [47] FDA U.S., "Guidance Document Best Practices for Conducting and Reporting Pharmacoepidemiologic Safety Studies Using Electronic Healthcare Data," May 2013. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/best-practices-conducting-and-reporting-pharmacoepidemiologic-safety-studies-using-electronic>.
- [48] The International Society for Pharmacoepidemiology's, "Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices Revision 3," June 2015. [Online]. Available: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/>.
- [49] A. D. E. M. P. S. G. P. V. J. von Elm E, "The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies," *J Clin Epidemiol*, vol. 4, no. 61, pp. 344-9, 2008 Apr.
- [50] The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, "ENCePP Checklist for Study Protocols," 15 10 2018. [Online]. Available: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/checkListProtocols.shtml.
- [51] The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, "ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 7)," 2010. [Online]. Available: http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide.shtml.
- [52] FDA U.S., "Guidance for Industry Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations," July 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry>.
- [53] The NIH Collaboratory's Phenotypes, Data Standards, and Data Quality Core, "Assessing Data Quality for Healthcare Systems Data Used in Clinical Research (V1.0)," 2 2018. [Online]. Available: https://dcricollab.dcri.duke.edu/sites/NIHKR/KR/Assessing-data-quality_V1%200.pdf.
- [54] The Institute for Clinical Evaluative Sciences, "Quality Assessment of Administrative Data (QuAAD): An Opportunity for Enhancing Ontario's Health Data," July 2007. [Online]. Available: <https://www.ices.on.ca/Publications/Atlases-and-Reports/2007/Quality-assessment-of-administrative-data>.
- [55] FDA, "Science & Research / Science and Research Special Topics / Real-World Evidence," 9 5 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>.
- [56] FDA U.S., "FDA's MyStudies Application (App)," 28 1 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fdas-mystudies-application-app>.
- [57] FDA U.S., "Food and Drug Administration. Webinar: Framework for FDA's Real-World Evidence Program," 15 Mar 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/webinar-framework-fdas-real-world-evidence-program-mar-15-2019>.
- [58] RELIANCE LEADERSHIP TEAM, "RELIANCE is a study to compare azithromycin and roflumilast," [Online]. Available: <https://www.reliance-study.org/>.
- [59] ClinicalTrials.gov., "Johns Hopkins University. Roflumilast or Azithromycin to Prevent COPD Exacerbations (RELIANCE)," 28 August 2019. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04069312>.
- [60] N. JP, B. ND, L. D and W. A, "Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study," *Thorax*, vol. 69, no. 12, pp. 1152-4, 2014.
- [61] M. TM, H. CJ, F. I, M. JJV, S. JM, H. J, F. E, G. DE, H. FDR, R. SH, R. DM, W. MR, W. J, R. F, R. LD, P.-G. S, C. E, G. N, W. A, W. L and M. IS, "Randomized trial of switching from prescribed non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT).," *Eur Heart J*, vol. 38, no. 23, pp. 1843-1850.1630-1638, 2017.

- [62] W. HC, W. F, K. G, M. J, G. TR, S. E, C. JR, C. M, W. S, H. K, C. A, W. D and N. AJ, "Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 389, no. 10079, pp. 1630-1638, 2017.
- [63] Z. M., "A new design for randomized controlled trials," *N Engl J Med.*, vol. 300, no. 22, pp. 1242-5, 1979 May 31.
- [64] H. CS, "Using the Zelen design in randomized controlled trials: debates and controversies.," *J Adv Nurs*, vol. 38, no. 2, pp. 200-7, 2002.
- [65] G. Imbens and J. Angrist, "Identification and estimation of local average treatment effects," *Econometrica*, vol. 62, no. 2, pp. 467-476, 1994.
- [66] M. R. E. e. a. Donald A. Berry, "Creating a synthetic control arm from previous clinical trials: Application to establishing early end points as indicators of overall survival in acute myeloid leukemia (AML)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 15, pp. 7021-7021, 2017.
- [67] M. M. Davies J1, D. P, C. M, B. W, G. S, M. R and C. G, "Comparative effectiveness from a single-arm trial and real-world data: alectinib versus ceritinib," *J Comp Eff Res.*, vol. 7, no. 9, pp. 855-865, 2018 Sep.
- [68] P. Bhuyan, C. Chen, J. Desai, C. Hart, L. Helvering, D. Jia, J. Lim, J. Lu, J. Liu, S. Munier, J. Wolfram and E. Bowen, "WHITE PAPER: DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF A PHARMA-COLLABORATIVE LARGE HISTORICAL CONTROL DATABASE," 10 2015. [Online]. Available: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2015/04/TransCelerate-PSoC-Data-Sharing-White-Paper.pdf>.
- [69] 林 邦彦, "リアルワールドデータの特徴とその利用," *RSMP*, vol. 7, no. 3, p. 197—203, 2017.
- [70] 日本製薬工業協会医薬品評価委員会統計・DM 部会, 薬剤疫学研究入門 そのデザインと解析 —製薬企業の臨床研究部門で働く生物統計家のために—, 東京: 医薬出版センター, 2010.
- [71] S. Greenland, "An introduction to instrumental variables for epidemiologists," *International Journal of Epidemiology*, vol. 29, no. 4, p. 722-729, 2000.
- [72] 武 健太郎, 大 真梨, 柿 智行, 坂 顕太郎, 田 正隆 and 森 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*, vol. 36, no. 1, pp. 25-50, 2015.
- [73] S. JE, W. EQ, Y. AP, G. CM, K. E, B. Y, G. SR and M. PM, "Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept," *Pharmacoeconomics*, vol. 28, no. 10, pp. 935-45, 2010.
- [74] C. JJ and I. KJ, "No head-to-head trial? simulate the missing arms," *Pharmacoeconomics*, vol. 28, no. 10, pp. 957-67, 2010.
- [75] S. JE, S. V, E. MH, X. J, L. M, H. PS, B. KA and W. EQ, "Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research," *Value Health*, vol. 15, no. 6, pp. 940-7, 2012.
- [76] G. W. A. R. Batt K1, D. C, V. PB, Y. Z, W. Y, K. S and K. R, "Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia," *A. J Blood Med.*, vol. 10, pp. 147-159, 2019 Jun 20.
- [77] I. Proskorovsky, A. Benedict, J. Larkin, R. Sandin and C. Chen, "PCN8 Axitinib (AXI) and Best Supportive Care (BSC) in the Treatment of Sunitinib-Refractory Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Results of a Simulated Treatment Comparison (STC) Analyses," *VALUE IN HEALTH*, vol. 15, p. A277-A575, 2012.
- [78] D. M. Phillippo, A. E. Ades, S. Dias, S. Palmer, K. R. Abrams and N. J. Welton, "NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE," *NICE Decision Support Unit*, vol. 18, 2016.
- [79] B. ML, S. H, W. RJ, B. DL, E. HG, G. W, M. D, M. A, S. S, T. R, W. SV, W. J and D. M. C, "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," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 26, no. 9, pp. 1033-1039, 2017.
- [80] W. SV, S. S, B. ML, B. J, d. V. F, D. I, G. JJ, G. R, K. O, M. CD, N. MD, R. JA, S. L and S. M, "Reporting to Improve Reproducibility and Facilitate Validity Assessment in Healthcare Database Studies V1.0," *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, vol. 26, no. 9, pp. 1018-1032, 2017 Sep.
 - [81] ICH, "Pressrelease "ICH Assembly, Osaka, Japan, November 2016"," 17 November 2016. [Online]. Available: <https://www.ich.org/pressrelease/ich-assembly-osaka-japan-november-2016>.
 - [82] ICH, "ICH E8 臨床試験の一般指針 ガイドライン," 21 4 1998. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf>.
 - [83] 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, "「ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン (案)」に関する御意見の募集について. ICH E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン (案)," 21 5 2019. [オンライン]. Available: <https://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495190053&Mode=1>.
 - [84] FDA-Catalyst, "Collection of Patient-Provided Information through a Mobile Device Application for Use in Comparative Effectiveness and Drug Safety," 3 January 2017. [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/FDA-catalyst/projects/collection-patient-provided-information-through-mobile-device-application-use-comparative>.
 - [85] FDA, "Selected FDA GCP/Clinical Trial Guidance Documents," [Online]. Available: <https://www.fda.gov/science-research/guidance-documents-including-information-sheets-and-notice/selected-fda-gcp-clinical-trial-guidance-documents>.
 - [86] FDA U.S., "Compliance Program Guidance Manual For FDA Staff," 8 December 2008. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/fda-bioresearch-monitoring-information/compliance-program-guidance-manual-fda-staff>.
 - [87] HHS U.S., "Human Subjects Research Protections: Enhancing Protections for Research Subjects and Reducing Burden, Delay, and Ambiguity for Investigators," 26 July 2011. [Online]. Available: <https://www.federalregister.gov/documents/2011/07/26/2011-18792/human-subjects-research-protections-enhancing-protections-for-research-subjects-and-reducing-burden>.
 - [88] FDA U.S., "Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application, ," August 2003. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/75414/download>.
 - [89] Sentinel Initiative, "Medicare Claims Synthetic Public Use Files in Sentinel Common Data Model Format," 27 March 2019. [Online]. Available: <https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/surveillance-tools/software-toolkits/Medicare-SynPUFs-in-SCDM>.
 - [90] FDA U.S., "CBER-CDER Data Standards Program Action Plan," 18 January 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/119928/download>.
 - [91] FDA U.S., "CDER Data Standards Program," 11 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/cder-data-standards-program>.
 - [92] NIH U.S., "Common Data Model Harmonization: Real World Data to FDA Submission with FHIR," 13 February 2019. [Online]. Available: <https://datascience.cancer.gov/news-events/events/common-data-model-harmonization-real-world-data-fda-submission-fhir>.
 - [93] HL7 U.S., "Fast Healthcare Interoperability Resources," 30 Oct 2019. [Online]. Available: <https://www.hl7.org/fhir/>.
 - [94] C.-C. J, S. L and W. J, "Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness," *JAMA.*, vol. 320, no. 9, pp. 867-868, 2018 Sep 4.
 - [95] Duke University, "Leveraging Randomized Clinical Trials to Generate Real-World Evidence for Regulatory Purposes," 11 July 2019. [Online]. Available:

<https://healthpolicy.duke.edu/events/leveraging-randomized-clinical-trials-generate-real-world-evidence-regulatory-purposes>.

- [96] FDA U.S., "Breaking Down Barriers Between Clinical Trials and Clinical Care: Incorporating Real World Evidence into Regulatory Decision Making. ," 7, November 2019, . [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/breaking-down-barriers-between-clinical-trials-and-clinical-care-incorporating-real-world-evidence>.
- [97] CTTI, "The Clinical Trials Transformation Initiative," [Online]. Available: www.ctti-clinicaltrials.org.
- [98] FDA U.S., "Statement by FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on new strategies to modernize clinical trials to advance precision medicine, patient protections and more efficient product development," 14 March 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-new-strategies-modernize-clinical-trials-advance>.
- [99] FDA U.S., "Promoting Effective Drug Development Programs: Opportunities and Priorities for FDA's Office of New Drugs," 7 November 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/fda-meetings-conferences-and-workshops/promoting-effective-drug-development-programs-opportunities-and-priorities-fdas-office-new-drugs>.
- [100] FDA U.S., "CDRH Regulatory Science Priorities," 22 Aug 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/medical-devices/science-and-research-medical-devices/cdrh-regulatory-science-priorities>.
- [101] FDA U.S., "Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input, GUIDANCE DOCUMENT Draft," June 2018. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-collecting-comprehensive-and-representative-input>.
- [102] FDA U.S., "Draft Guidance for Industry, Rare Diseases: Common Issues in Drug Development," January 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-common-issues-drug-development-guidance-industry-0>.
- [103] FDA U.S., "Draft Guidance for Industry A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers," March 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/risk-based-approach-monitoring-clinical-investigations-questions-and-answers>.
- [104] FDA U.S., "GUIDANCE DOCUMENT Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Product," March 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-appro>.
- [105] FDA U.S., "Draft Guidance for Industry Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs," June 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial>.
- [106] FDA U.S., "Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders; Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients," 2019 Sept 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients-guidance-industry-food-and>.
- [107] FDA U.S., "Draft Guidance for Industry, Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products," Dec 2019. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstrating-substantial-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products>.

- [108] R. F. Brennan Z, "Almost Half of All New Drug Approvals in 2018 Relied on One Clinical Trial, News Articles," 14 May 2019. [Online]. Available: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2019/5/almost-half-of-all-new-drug-approvals-in-2018-reli>.
- [109] A. Thompson and M. Southworth, "Thompson AM, Southworth MR, Real World Data and Evidence: Support for Drug Approval: Applications to Kidney Diseases.," *Clin J Am Soc Nephrol.*, vol. 7, no. 14, pp. 1531-1532., 2019 Oct.
- [110] 個人情報保護委員会, "「個人情報保護法 いわゆる 3 年ごと見直し 制度改正大綱」の公表及び同大綱に対する意見募集," 13 12 2019. [Online]. Available: <https://www.ppc.go.jp/news/press/2019/20191213/>.
- [111] M. A, d. B. A, H. H, K. O and G. W, "What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews," *Value Health.*, vol. 20, no. 7, pp. 858-865, 2017 Jul - Aug.
- [112] The North Carolina Translational and Clinical Sciences, "CAMP FHIR," 2 Nov 2019. [Online]. Available: <https://github.com/NCTraCSIDSci/camp-fhir>.
- [113] 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構, "クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業," [Online]. Available: <https://www.amed.go.jp/program/list/05/01/015.html>.
- [114] C. I. Network, "Clinical Innovation Network," [Online]. Available: <https://cinc.ncgm.go.jp/>.
- [115] 「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」事業, "レジストリ作成と運用の手引き 第 1.0 版," 12 2019. [Online]. Available: https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=540.
- [116] PMDA, "令和元年度 第 2 回 運営評議会 資料 2 最近の主な取組み状況," 15 11 2019. [Online]. Available: <https://www.pmda.go.jp/about-pmda/advisory-council-information/meetings/0073.html>.
- [117] Duke University, "Public Workshop: A Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence. ," 13 Sept 2017. [Online]. Available: <https://healthpolicy.duke.edu/events/public-workshop-framework-regulatory-use-real-world-evidence>.
- [118] K. e. a. Loudon, "The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose," *BMJ*, vol. 350, p. p. h2147., 2015.

補遺

補遺 1. 日本におけるソースデータとデータ標準

厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）によるMID-NETについての解説において「MID-NETは、全国10拠点の協力医療機関と連携し、400万人を超える規模の医療情報（電子カルテ、レセプトなど）を収集・解析することが可能で、・・・」との記載があり、Source dataとして電子カルテ、レセプトなどを利用していることが分かる。RWDデータ解析のための商用DBの会社であるJMDCやMDVでもレセプトデータやDPC（Diagnosis Procedure Combination：診断群分類包括評価）のデータを用いている。

これらのデータは全て HIS で管理されていると考えられ、そこでどのような標準が用いられているかを理解しておくのはRWD/RWEを考える上で重要である。

標準としてはデータ構造の標準と使用されているコードの標準に分けて考える必要がある。

1. SS-MIX2 規格

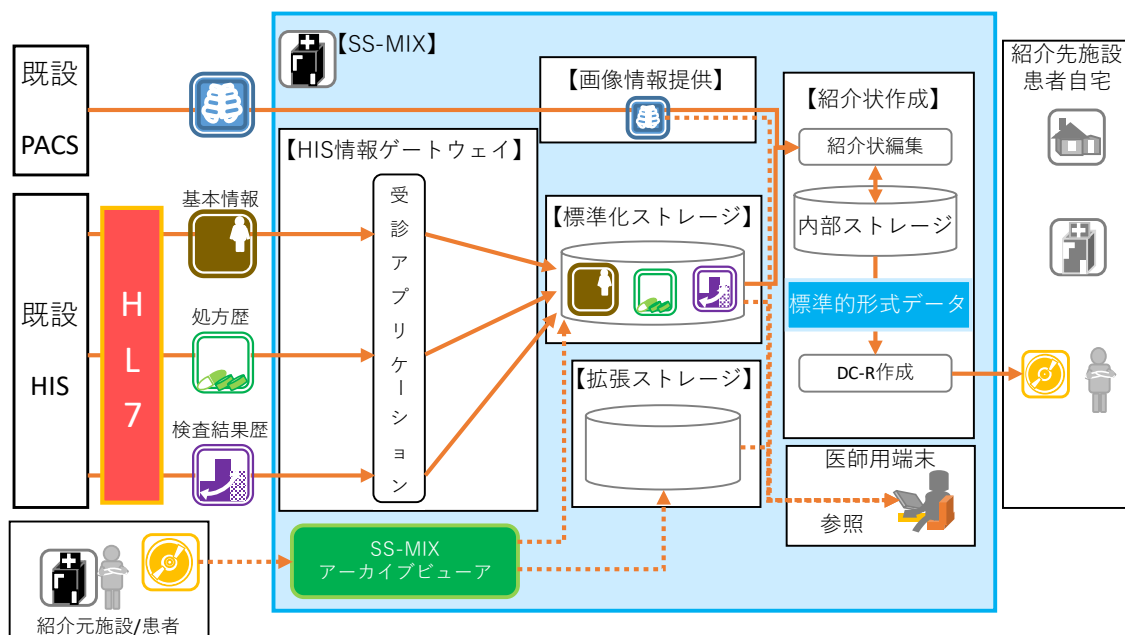
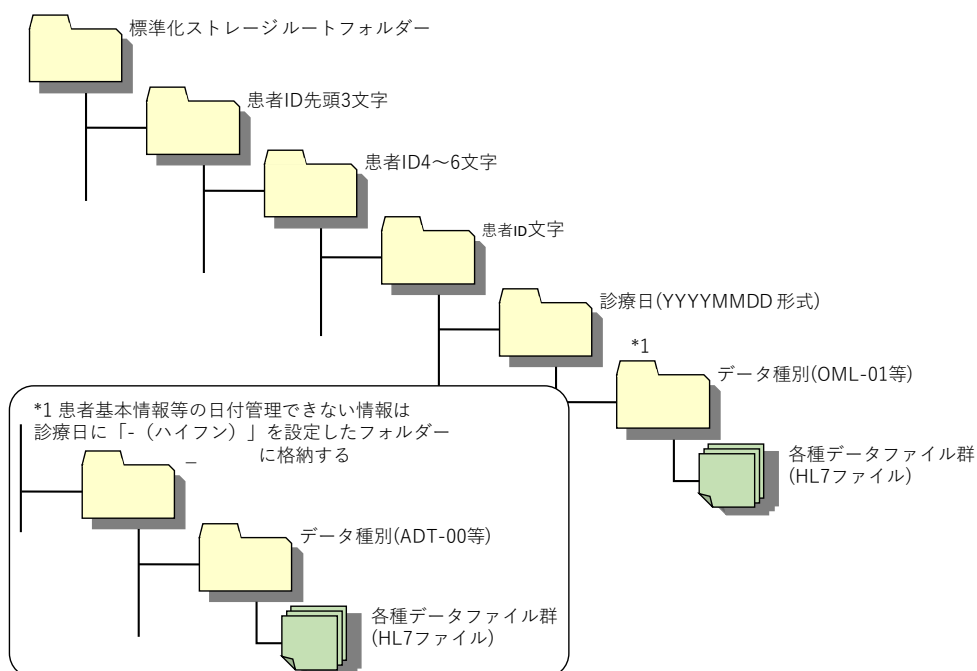
SS-MIX とは、平成18年度に厚生労働省医政局が行った、標準的電子カルテ情報交換システム開発委託事業の成果を全国に普及・展開することを目的として厚生労働省電子的診療情報交換推進事業（SS-MIX；Standardized Structured Medical Information Exchange）によって、策定された規格であり、以下が取り決められた。^{注y}

- (1) HIS 情報ゲートウェイ電文仕様
- (2) 標準化ストレージ 格納仕様 ディレクトリ構造
- (3) 電子診療データ CD 及び診療情報提供書 CD 仕様

（これらは「患者診療情報提供書及び電子診療データ提供書 第一版」として HELICS 規約に登録されている）

上記にある通り、電子カルテの情報交換を主たる目的としており、その中心はデータ送受信（メッセージ）規格とハードディスクや CD ロムにテキストデータや画像データのファイルを格納する規格である。SS-MIX の概念図は図 5 のように、施設内の種々のシステムから HL7 規格を用いてデータを標準ストレージ及び拡張ストレージに収集し、紹介状の作成などに用いられる。実際の診療情報（処方、検体検査結果、病歴、傷病名など）は標準ストレージに HL7v2.5 の仕様で受診ごとのテキストファイルとして格納されている（図 4）。このため「データベース」ではなく「ストレージ」と表記されている。

^{注y} 日本医療情報学会, SS-MIX2 標準化ストレージ 構成の説明と構築ガイドライン Ver.1.2e, 2019.01.07 版

図 5 SS-MIX の概念図^{注 y}図 4 ストレージ格納ルール^{注 y}

2. データ構造

データ構造の標準としては HL7 が使用されていることがほとんどであると思われる。

HL7 はコンピュータ間での医療文書情報のデータ連携を標準化するための国際規格で、V2 (テキスト), V3 (XML), CDA (V3 の進化版), FHIR (Web 通信) の 4 種類があり、それぞれ、データ構造 (フォーマット) のルールを定めている。

HL7 V2.x

- ・ セパレータで区切ったテキストで表現され、セグメント毎の配置ルールで構造を表現している。
- ・ 全ての処理で内容を解釈する (パーシング) プログラムが必要。
- ・ 現在、厚生労働省が推進している SS-MIX2 標準化ストレージでは各社の HIS (電子カルテを含む病院情報システム) からのデータの格納形式に HL7 V2.5 が用いられている。

実際にテキストで表現すると以下のような形になる。

```
MSH|^~\&|HIS||RIS||20050120012345||XXX^O19^XXX_O19|mn12345|P|2.5|||||ASCII  
~ISO IR87||ISO 2022-1994 . . . .
```

HL7 V3

- ・ XML 形式で表現され、情報構造、情報項目は XML のルールで表現されている。
- ・ 電文解釈は XML のライブラリ活用が可能になり、RIM (Reference Information Model) に基づき最新の標準技術を活用するが実装が複雑である。
- ・ HL7 V2 との下位互換性もなく、新しい標準への移行は複雑である。
- ・ E2B R3 ではこの標準が使用されている。

実際にテキストで表現すると以下のような形になる。

```
<POLB_IN224200 ITSVersion="XML_1.0" xmlns="urn:hl7-org:v3"  
xmlns:xsi="http://www.w3.org/2001/XMLSchema-instance">  
<id root="2.16.840.1.113883.19.1122.7" extension="CNTRL-3456"/>  
<creationTime value="200202150930-0400"/>  
<!-- The version of the datatypes/RIM/vocabulary used is that of May 2006 -->  
<versionCode code="2006-05"/> . . . .
```

HL7 V3 CDA

- ・ XML 形式で表現され、情報構造、情報項目の表現ベースに R-MIM 構造を採用
- ・ 広く採用され、CDA 関連ツールも利用可能になり、米国での普及率が高い
- ・ 日本でも日本 HL7 協会のサイトで CDA の各種標準（HL7 CDA に基づく退院時サマリー規約、健康診断結果報告書規格 Ver.2.0, . . .）等が公開されている
- ・ SS-MIX2 の拡張ストレージでは CDA が用いられている
- ・ 構造は以下の HL7 協会の資料を参照：

http://www.hl7.jp/docs/65seminar_2_HL7.pdf

FHIR

- ・ HL7 により開発された医療情報関連の標準規格であり下記 4 項目の頭文字をつなげた名称になっている・

F – Fast (to design and implement) :短期間で開発・導入が可能

H – Health:医療が対象分野

I – Interoperable:医療情報の相互運用性

R – Resources:リソース

FHIR のコンセプト

- ・ 簡単、開発コスト/期間を短く
汎用技術の採用 (HTTP, XML, JSON)
- ・ データを Web 通信技術 REST (REpresentational State Transfer) で“リソース”で表現し情報共有がブラウザ経由で簡単に可能
- ・ 80%ルールで、標準としては 80%を決め、現場の多様性を、20%の拡張で表現する。
- ・ ドキュメント、メッセージ、サービス統合
- ・ 最初の正式標準は 2018 年にリリースされ、現在は R4 が公開されている。2020 年末には R5 が出る予定。
- ・ 日本国内では FHIR を利用した電子処方箋の実証実験が 2018 年末から 2019 年 3 月に実施された。

Clinical Asset Mapping Program for FHIR (CAMP FHIR) ^[112]: Amazon の AWS, Microsoft Azure などのパブリッククラウドで API やデータベースのひな形が利用可能であったり、リレーショナルデータベース(RDBMS)に格納された臨床データを HL7 の Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) に変換することを目的とした軽量アプリケーションが

GitHub に公開されている。臨床データが FHIR に保存されると、様々なダウンストリームアプリケーションに使用できる。

詳細は次の FHIR のサイトを参照：<http://hl7.org/fhir/>

3. コードの標準

コードの標準化に関しては厚生労働省より以下のような規格が公表されているが、全ての病院情報システムで使用されている訳では無く、実際のデータを解析する場合には病名や薬剤などのコードを合わせる作業が不可欠になっており、この規格の一層の普及が Source data の標準化には必要である。

表 1 厚生労働省の標準規格

申請受付番号	規格名
HS001	医薬品 HOT コードマスター
HS005	ICD10 対応標準病名マスター
HS007	患者診療情報提供書及び電子診療データ提供書（患者への情報提供）
HS008	診療情報提供書（電子紹介状）
HS009	IHE 統合プロファイル「可搬型医用画像」およびその運用指針
HS011	医療におけるデジタル画像と通信（DICOM）
HS012	JAHIS 臨床検査データ交換規約
HS013	標準歯科病名マスター
HS014	臨床検査マスター
HS016	JAHIS 放射線データ交換規約
HS017	HIS,RIS,PACS,モダリティ間予約,会計,照射録情報連携指針（JJ1017 指針）
HS022	JAHIS 放射線データ交換規約
HS024	看護実践用語標準マスター
HS026	SS-MIX2 ストレージ仕様書および構築ガイドライン
HS027	処方・注射オーダー標準用法規格
HS028	ISO 22077-1:2015 保健医療情報－医用波形フォーマット－パート 1：符号化規則
HS031	地域医療連携における情報連携基盤技術仕様

参考として日米の標準コードの一部の比較表を以下に示す

表2 日米標準コード比較表

標準	日本	米国
薬剤コード	薬価基準収載医薬品コード	NDC(National Drug Code)
	個別医薬品コード (YJ コード)	UPC(Universal Product Code)
	レセプト電算処理システム用コード	
	JAN コード	
	基準番号 (HOT コード)	
	HS001 医薬品 HOT コードマスターには上記 4 種類のコードが含まれている	
臨床検査項目コード	JLAC10 コード	LOINC(Logical Observation Identifier Names and Codes) Laboratory Term Classes
	HS014 臨床検査マスターには JLAC10 コードと保険請求の診療行為コードが含まれる	

補遺 2. The Sentinel Initiative 及び Sentinel System

Vioxx 事件, FDA 改革法から Sentinel Initiative (Network) を経て Sentinel System へ

Framework の用語解説にもあるが, Sentinel Initiative は, FDA が規制する医薬品をモニタリングするための全国的な電子システムを構築するための長期的な取り組みである。Sentinel System は規制対象医薬品が市場に出た時点で, 規制対象医薬品の安全性に関する情報を FDA が積極的に収集できるようにすることで, FDA の既存の市販後安全性サーベイランス機能を拡大するために, 段階的に開発・実施されているシステムである。

このような取り組みが必要となった背景は Vioxx 事件にある。Vioxx 事件は 1999 年に FDA により 2 番目のシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 選択阻害薬 (消炎鎮痛剤) として承認された Vioxx (一般名 rofecoxib) が長期使用による心血管イベントリスクにより 2004 年に自主的に市場撤退となった。この事件を契機に医薬品の市販後の安全性監視に対する FDA の責任と権限の強化の必要性が提起され, 2007 年 9 月に FDA の機能強化等を規定する FDA 改革法 (Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA) が制定された。その中で連邦及び民間のデータソースを活用した医薬品等の市販後安全性モニタリング・分析システムの確立が要求され, 2010 年 7 月までに 2,500 万人, 2012 年 7 月までに 1 億人のデータへのアクセスを確保する目標が設定された。その手段として複数の HMO (保険者) と病院のデータを統一の手続きで分析する方法の開発・実証事業として 2008 年 5 月に the U.S. Department of Health and Human Services (HHS) と FDA により Sentinel Initiative (組織) と Mini-Sentinel (データソース) が構築された^{注 z}。Sentinel はデータを 1 か所のデータセンターに集めるのではなく, 参加する保険者, 医療機関側にデータを置いて, 分析に必要なデータ (集計用中間データ, 詳細データ) を抽出して併合解析を行う Sentinel Distributed Database (SDD) を用いている。Mini-Sentinel は当初はデータホルダーごとの分析であったが, common data model により 2014 年 9 月に統合した分析が可能となり, 2016 年から Full Sentinel (Sentinel System) として稼働している。この方法により, 図 7 の通り, 規模面での当初の目標は達成されている。

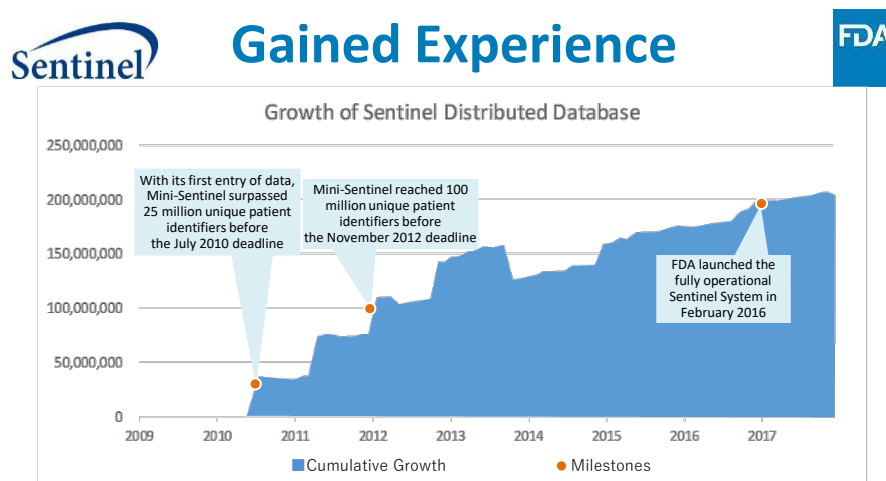
Sentinel では迅速性が最も重要視された。これは副作用自発報告データベースである FAERS や, 臨床試験・研究から得られた市販医薬品の安全性上の懸念を迅速に調査により同定し適切な措置を講じるためである。初期の Mini-Sentinel による実証研究によっても FDA によるクエリの送信から 7 日間で結果を得られたが, FDA は 3 日以内を目指していた。

Mini-Sentinel 及び Sentinel System における安全性懸念事項の評価方法は次の図 6 及び図 8 のようになっている^{注 aa}。FDA が FAERS や研究報告など市販後安全監視ツールから見出した安全性に関する疑問を Coordinating Center に送信すると, 集計解析を行うスク

注 z A list of collaborating institutions is available at <https://www.sentinelinitiative.org/collaborators> では, 協力機関の一覧表が入手できる。

注 aa FDA, Sentinel System Five-Year Strategy: 2019-2023, January 9, 2019. <https://www.fda.gov/media/120333/download>

リポートが作成され、保険事業者等の Data Partner に送信、実行されて結果が Coordinating Center を通じて FDA に提出される。つまり、FDA の安全性担当者が投げかけた疑問を Coordinating Center で検索・集計式に変換して Data Partner で実行され、その結果を再度 Coordinating Center で統合して FDA 担当者に返される仕組みとなっている。



- 18 data partners
- [Sentinel 5-year Strategic Plan 2019-2023](#)
 - One strategic aim is to leverage the Sentinel System to accelerate access to and broader use of RWD for RWE generation
 - FDA-Catalyst

図 7 Sentinel の 2018 年までの成長過程

Figure 1: Overview of the Mini-Sentinel Safety Question Evaluation Process

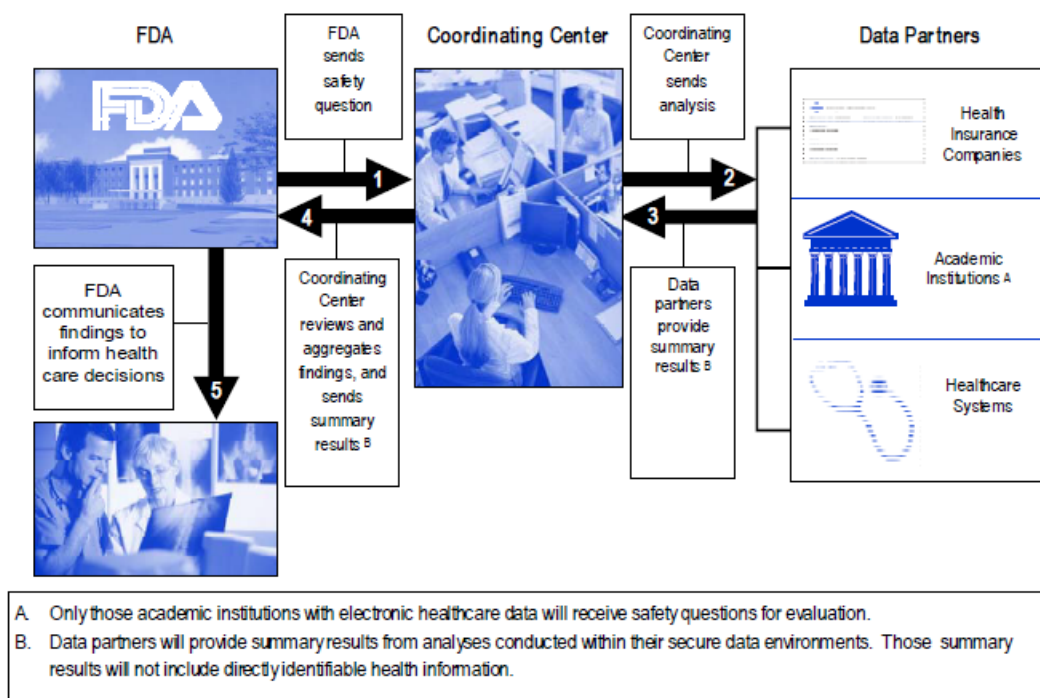


図 6 Mini-Sentinel の安全性課題評価プロセス^{注 aa}

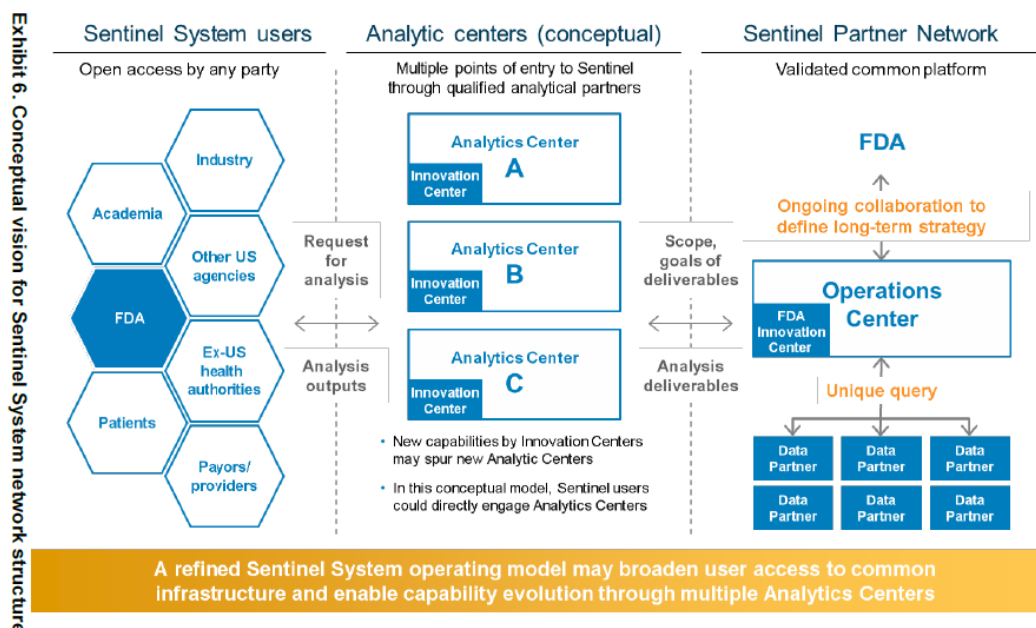


図 8 Sentinel System の運用体制

Mini-Sentinel (2016 年からは Sentinel System) は Data Partner がローカルデータに対して分散プログラムを迅速に実行できるようにする標準データ構造である SCDM, SCDM に対して監視, 分析を自動化するツール, 医療製品使用状況のクエリを簡便に作成できる Web アプリケーションの開発に加えて, Sentinel System のデータパートナー以外に Medicare Claims Synthetic, IBM の MarketScan® Research Databases を SCDM に変換して Sentinel System と同様に分析可能にするプログラムが開発されている。Sentinel は当初は医薬品の市販後安全監視の向上のために構築されたが, 図 9, 図 10 にあるように医薬品等の研究開発を支援する RWD ツールとしても開発, 運用が始められている。

Mini-Sentinel 及び Sentinel System は標準化を含むデータベース環境の整備, ツールの開発を実際に医薬品の安全性に関する懸念について分析評価しながら進められてきている。実施された分析は Sentinel System の CDER's Medical Product Assessments in Sentinel's Active Risk Identification and Analysis (ARIA) System に 2019 年 8 月時点で下記の 9 件が掲載されている。このように多くの安全性検討事項の確認に用いられているが, Sentinel 事業を評価した Sentinel Initiative Final Assessment Report September 2017 の「3.4 Recent examples of Sentinel in action」には, 直接的な規制措置 (コミュニケーション, 標示変更, PMR / PMC の要求として定義) をもたらさなかったと報告されている。しかし, これは Sentinel System がなく, 従来の手法で評価する場合, 多大な費用と時間を要することが迅速に安全性上の疑念を解消することができたのであり, FDA の Statement (2018) 注 bb で

注 bb 「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」
(<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fdas-new-strategic-framework-advance-use-real-world>)

も“センチネルシステムに由来するリアルワールドデータ及びエビデンス（RWD/RWE）の使用により、5つの医薬品を含む9つの潜在的な安全上の問題に関して市販後調査の必要性がなくなり、市販後の安全性評価がより迅速かつ効果的となった。”と述べられている。

図 9 FDA のビジョン

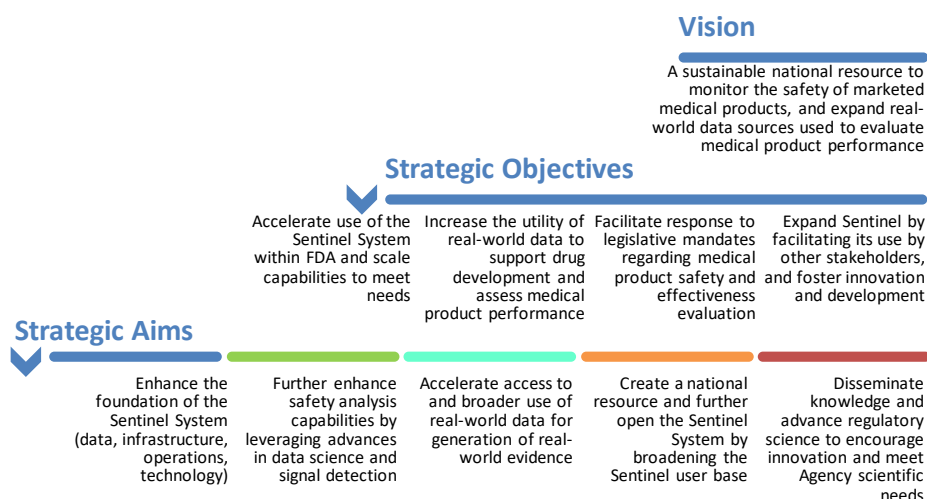


Exhibit 1. Vision, strategic objectives and aims for the Sentinel System

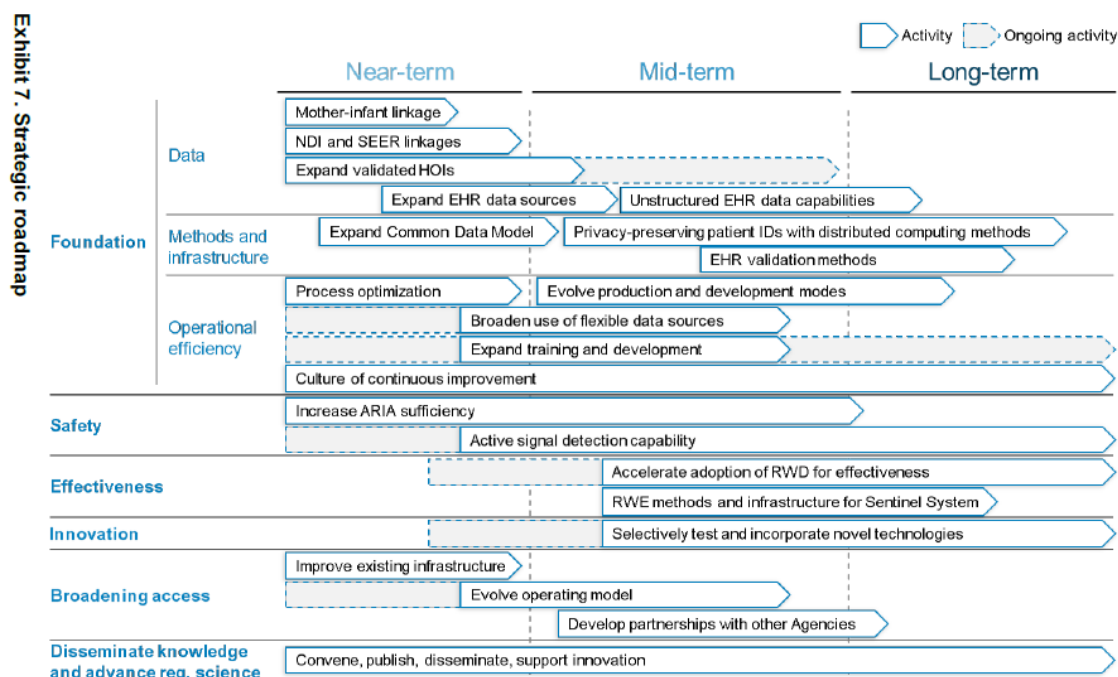


図 10 2019 年から 2023 年のロードマップ^{注 aa}

ARIA Analyses for Safety Issues Identified During Review of New Applications and Supplements (<https://www.sentinelinitiative.org/drugs/ongoing-aria-assessments>)

Drug Name	Outcome Assessed	ARIA Analysis	Related Links	Date Posted
Skyrizi (risankizumab)	Lymphoma	Level 2	Approval letter	08/06/2019
Invokana (canagliflozin)	Renal cell carcinoma	Level 2	Efficacy supplement approval letter	03/04/2019
Ablysinol (dehydrated alcohol)	• Heart failure • Ventricular arrhythmia • Atrioventricular block • Septal myectomy • Death	Level 2	Approval letter	10/22/2018
Annovera (segesteron acetate and ethinyl estradiol vaginal system)	Early detection of: • Venous thromboembolism • Arterial thromboembolism	Level 3	Approval letter	9/24/2018
Ilumya (tildrakizumab)	Lymphoma	Level 2		5/25/2018
Sinuva (mometasone furoate)	• Cataracts • Glaucoma • Nasal perforation	Level 1	Approval letter	12/18/2017
Tremfya (guselkumab)	Lymphoma	Level 2		9/29/2017
Stelara (ustekinumab)	Serious infections	Level 2		8/23/2017
Siliq (brodalumab)	• Hospitalized neutropenia • Serious infections • Myocardial infarction and stroke	Level 2		8/23/2017

PDUFA REAUTHORIZATION PERFORMANCE GOALS AND PROCEDURES FISCAL YEARS 2018 THROUGH 2022 <https://www.fda.gov/media/99140/download>

Sentinel System の予算は処方薬ユーザーフィー (PDUFA) がもとになっており、PDUFA の 5 か年計画の中でも表の目的を担っている。

Appendix

Table 1. Sentinel System strategy in support of PDUFA VI goals¹⁰

PDUFA VI goals	Related section in this plan	Sentinel strategy in support of goal
(1) Expand the Sentinel System's sources of data and enhance the system's core capabilities	Section3.1(1)	Expand data sources and linkages
	Section3.1(2)	Enhance data infrastructure and methods development
	Section3.1(3)	Make operational efficiency improvements
	Section3.2(1)	Increase ARIA sufficiency
	Section3.2(2)	Enhance the Sentinel System's active signal detection capability
(2) Enhance communication with sponsors and the public regarding general methodologies, including appropriate ways to query and use Sentinel data	Section3.5(1)	Convene public working sessions with active and potential Sentinel System users
	Section3.5(2)	Shape the discussion and participate as a thought leader in the learning healthcare community
	Section3.5(3)	Communicate results and the growing knowledge associated with Sentinel System use and insights
(3) Evaluate additional ways to facilitate public and sponsor access to Sentinel's distributed data network to conduct safety surveillance	Section3.4(1)	Improve operations and procedures for accessing existing Sentinel System tools, methods, and results
	Section3.4(2a)	Implement a new operating model
	Section3.5(1)	Convene public working sessions with active and potential Sentinel System users
(4) By end of FY 2019, hold or support a public meeting to discuss and seek feedback on current and emerging Sentinel projects to improve Sentinel and Active Risk Identification and Analysis (ARIA)	Completed	Workshops held, including on 7/26/18: <i>Planned Next Steps to Advance the Sentinel System</i> to provide insight into the specific challenges surrounding ARIA insufficiency, and highlight key solution approaches
(5) By end of FY 2020, establish policies and procedures (MAPPs and SOPPs) to inform sponsors about the planned use of Sentinel to evaluate a safety signal involving their products	Section3.1(3e)	Reinforce a culture of continuous improvement (including establishing or updating MAPPs as appropriate)
(6) By end of FY 2020, facilitate integration of Sentinel into the human drug review program through staff development and updates to SOPPs and MAPPs	Section3.1(3d)	Continue to expand training and development opportunities among FDA staff
	Section3.1(3e)	Reinforce a culture of continuous improvement, including updates to relevant MAPPs as appropriate
(7) By end of FY 2020, develop training for review staff to given them a working knowledge of Sentinel and allow them to participate in its use for safety evaluations	Section3.1(3d)	Continue to expand training and development opportunities among FDA staff
(8) By end of FY 2022, analyze and report on the impact of Sentinel expansion and integration on FDA's use of Sentinel for regulatory purposes	Section3.1(3e)	Reinforce a culture of continuous improvement, including formal after-action reviews for major projects, and institution of a quality monitoring and performance management program

補遺 3. FD&CAct SEC. 505F

FD&CAct SEC. 505F. は「UTILIZING REAL WORLD EVIDENCE」であり、内容は 21 USC 355g である。

USA では Government Publishing Office（政府出版局 略称：GPO）が現在有効な合衆国法を体系整理した現行総合法律集「United States Code」（略称：U.S.C.）が刊行されており、条文の引用は通常 U.S.C. を参照する形で用いられる。

U.S.C.は、現行の「Public Law」を各条文単位に分解して 54 の「Title」（編）の下に体系立てて主題ごとに分類し、ひとつの法典として再構築されている。2019 年 3 月現在 第 1, 3～5, 9～11, 13, 14, 17, 18, 23, 28, 31, 32, 35～41, 44, 46, 49, 51, 54 編の合計 27 編がある。例えば：21 U.S.C. 355 g（2019）は Title 21-FOOD AND DRUGS の Section 355g を示す。医療・医薬分野では Title 42-THE PUBLIC HEALTH AND WELFARE もよく用いられる。U.S.C.では、再構築の際、形式的に条番号や文言上の修正が行われたり、必要に応じて同じ条文が複数の箇所に掲載されたりするため条文の文言が元の制定時の条文と必ずしも一致しないことがある。また、目的規定などは「注」に記載される場合がある。

なお、U.S.C.の公式 WEB「<http://uscode.house.gov/>」では本文の Section を「§ 335g」のように記載されているため、「21 U.S.C. § 355 g」と記載されていることもある。

なお、21 U.S.C. 355 g は以下のように CHAPTER 9- SUBCHAPTER V- Part A にある。

Title 21—Food And Drugs

CHAPTER 9—FEDERAL FOOD, DRUG, AND COSMETIC ACT (sections 321 to 399i)

SUBCHAPTER V—DRUGS AND DEVICES (sections 351 to 360fff-7)

Part A—Drugs and Devices (sections 351 to 360n-1)

Sec. 355. New drugs

Sec. 355-1. Risk evaluation and mitigation strategies

Sec. 355a. Pediatric studies of drugs

Sec. 355b. Adverse-event reporting

Sec. 355c. Research into pediatric uses for drugs and biological products

Sec. 355c-1. Report

Sec. 355d. Internal committee for review of pediatric plans, assessments, deferrals, deferral extensions, and waivers

Sec. 355e. Pharmaceutical security

Sec. 355f. Extension of exclusivity period for new qualified infectious disease products

Sec. 355g. Utilizing real world evidence

Sec. 356. Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions

Sec. 356-1. Accelerated approval of priority countermeasures

Sec. 356a. Manufacturing changes

Sec. 356b. Reports of postmarketing studies

Sec. 356c. Discontinuance or interruption in the production of life-saving drugs

Sec. 356c-1. Annual reporting on drug shortages

Sec. 356d. Coordination; task force and strategic plan

Sec. 356e. Drug shortage list

Sec. 356f. Hospital repackaging of drugs in shortage

Sec. 356g. Standards for regenerative medicine and regenerative advanced therapies

Sec. 356h. Competitive generic therapies

Sec. 356i. Prompt reports of marketing status

Sec. 357. Qualification of drug development tools

Sec. 358. Authority to designate official names

Sec. 359. Nonapplicability of subchapter to cosmetics

Sec. 360. Registration of producers of drugs or devices

Sec. 360a. Clinical trial guidance for antibiotic drugs

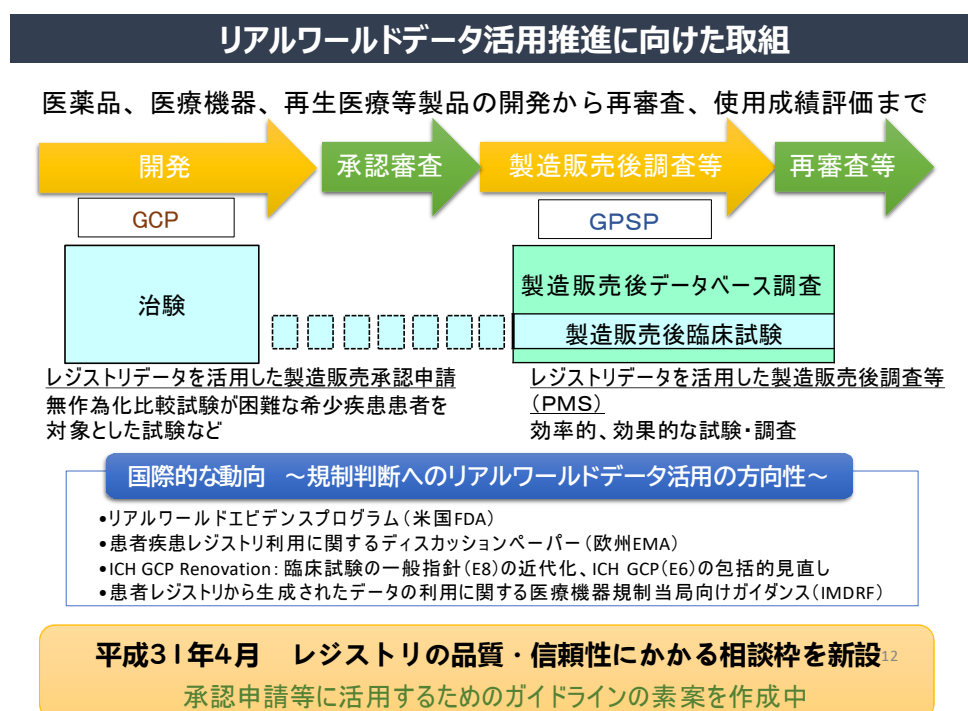
Sec. 360a-1. Clinical trials

Sec. 360a-2. Susceptibility test interpretive criteria for microorganisms

補遺4. 日本における RWD 活用への取り組み

FDA は、The 21st Century Cures Act に、広い範囲わたって具体的な目標、工程を定めて改革を進められている。一方、日本では国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する基本計画（2016 年 5 月 31 日閣議決定）、医薬品産業強化総合戦略（2017 年 12 月 22 日一部改定）、未来投資戦略 2018（2018 年 6 月 15 日閣議決定）といった政府提言に基づいて進められ、PMDA 中期計画にされている。具体的な活動としては、AMED とナショナルセンターを中心としたクリニカルイノベーションネットワーク推進支援事業^{[113],[114]}として患者レジストリの構築と利活用の推進が行われ、治験での利活用も視野に入れた「レジストリ作成と運用の手引き」を作成、公表されている^[115]。また、制度として先駆け審査指定、条件付き早期承認、PMDA のレギュラトリーサイエンスセンターの設置は、対象疾患の実態の正確な把握や承認後の試験・調査などの場面で RWD、RWE の利活用の対象となり得る。PMDA においても、図 11 では、FDA、EMA など国際的な動向を踏まえていることが示されている。

製造販売後については既に GPSP 省令が改正され、製造販売後データベース調査、疫学相談、医療情報データベース（MID-NET®）基盤整備事業がおこなわれている、加えて、治験及び製造販売後においてレジストリを活用すること、レジストリの品質・信頼性にかかる相談枠が開設されている。



12

図 11 PMDA 令和元年度 第 2 回 運営評議会 資料「最近の主な取組み状況^[116]」

【レジストリに関する相談】 [116]

- レジストリ活用相談（医薬品・再生医療等製品・医療機器）＜信頼性保証担当部署＞
医薬品等の承認申請又は使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及びその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方の助言を実施

- レジストリ使用計画相談（医薬品・再生医療等製品）＜審査担当部署＞
医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、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及び評価項目の充足性等について指導及び助言を実施

- レジストリ信頼性調査相談（医薬品・再生医療等製品・医療機器）＜信頼性保証担当部署＞
レジストリを用いた承認申請又は再審査・使用成績評価申請を予定している医薬品等の個別品目について、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ついて確認及び助言を実施

2019 年度 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 TF1 Real-World Evidence

作成担当者

氏名	所属	担当
安藤 聖美	藤本製薬株式会社	Introduction
岡部 淳平	Meiji Seika ファルマ株式会社	1 章 3 節
柿爪 智行*	ノバルティスファーマ株式会社	Introduction, 2 章 3 節
橘田 由香里	EA ファーマ株式会社	2 章 5 節
工藤 稔	鳥居薬品株式会社	補遺 1
兼山 達也*	大日本住友製薬株式会社	本書の序文, 1 章 1, 2 節, 2 章 1, 2 節, 3 章, 4 章, 報告書の終わりに, 補遺 2, 3
松本 喜彦	富士フイルム富山化学株式会社	2 章 3 節
朝原 優子	ノバルティスファーマ株式会社	2 章 4 節
田嶋 幸聖	中外製薬株式会社	2 章 3 節

* : TF リーダー

担当副部長

山本 英晴 中外製薬株式会社