

# 医薬品開発への医療ビッグデータ・ リアルワールドデータの活用

タスクフォース2 東郷 香苗

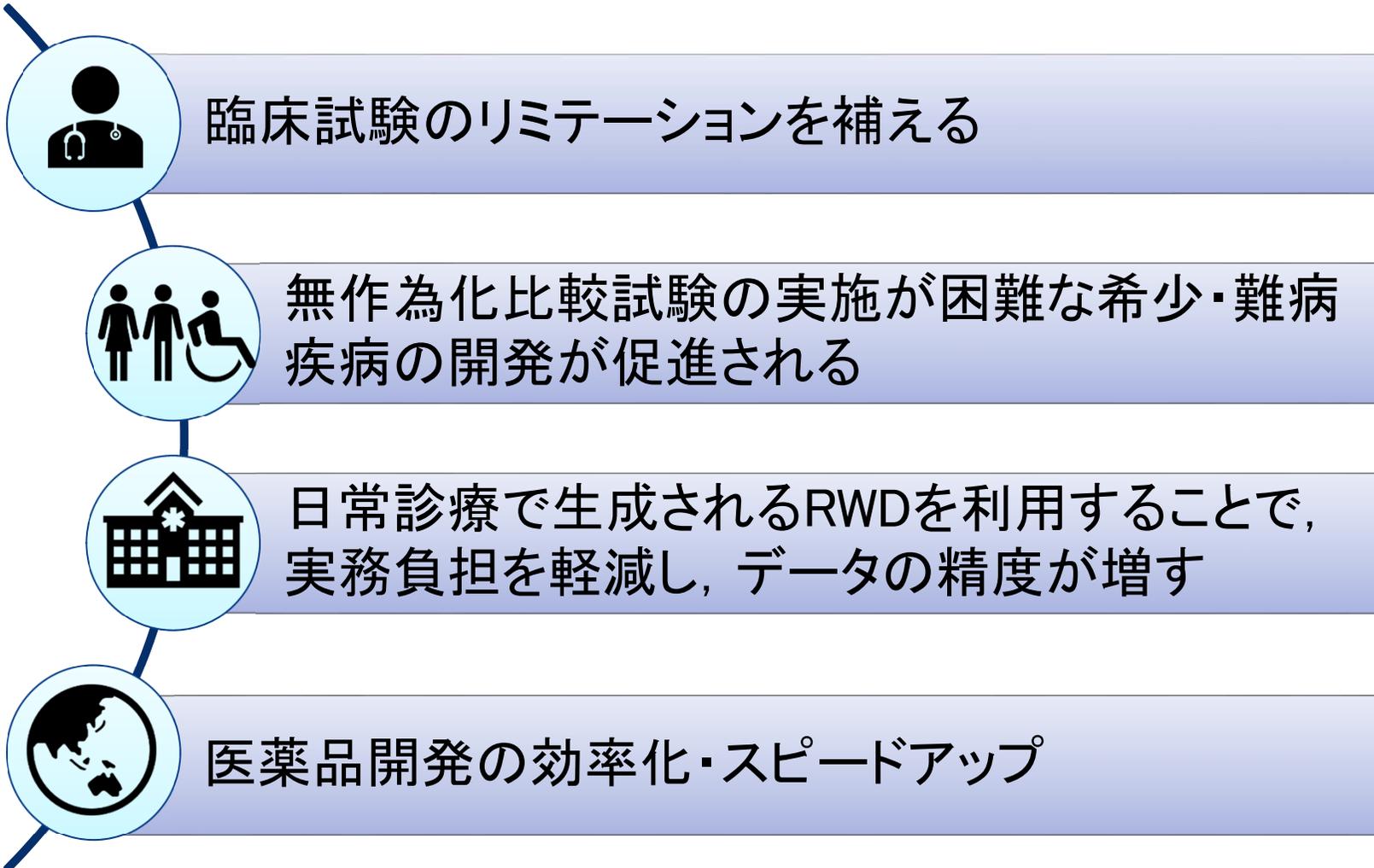
2019年2月21日 臨床評価部会総会

# 発表内容

---

1. 医薬品開発における医療BD・RWD活用の概要
2. TF2成果物の紹介
  - 製薬企業とアカデミアの視点から見た外部対照群を用いた承認申請の要件と課題
  - 医療BD/RWDを承認申請へ活用するための提言
  - 製薬企業におけるRWD活用の促進に向けて
3. まとめ

# 医薬品開発における 医療BD・RWD活用の意義



# 医薬品開発におけるRWDの活用



## 開発の効率化



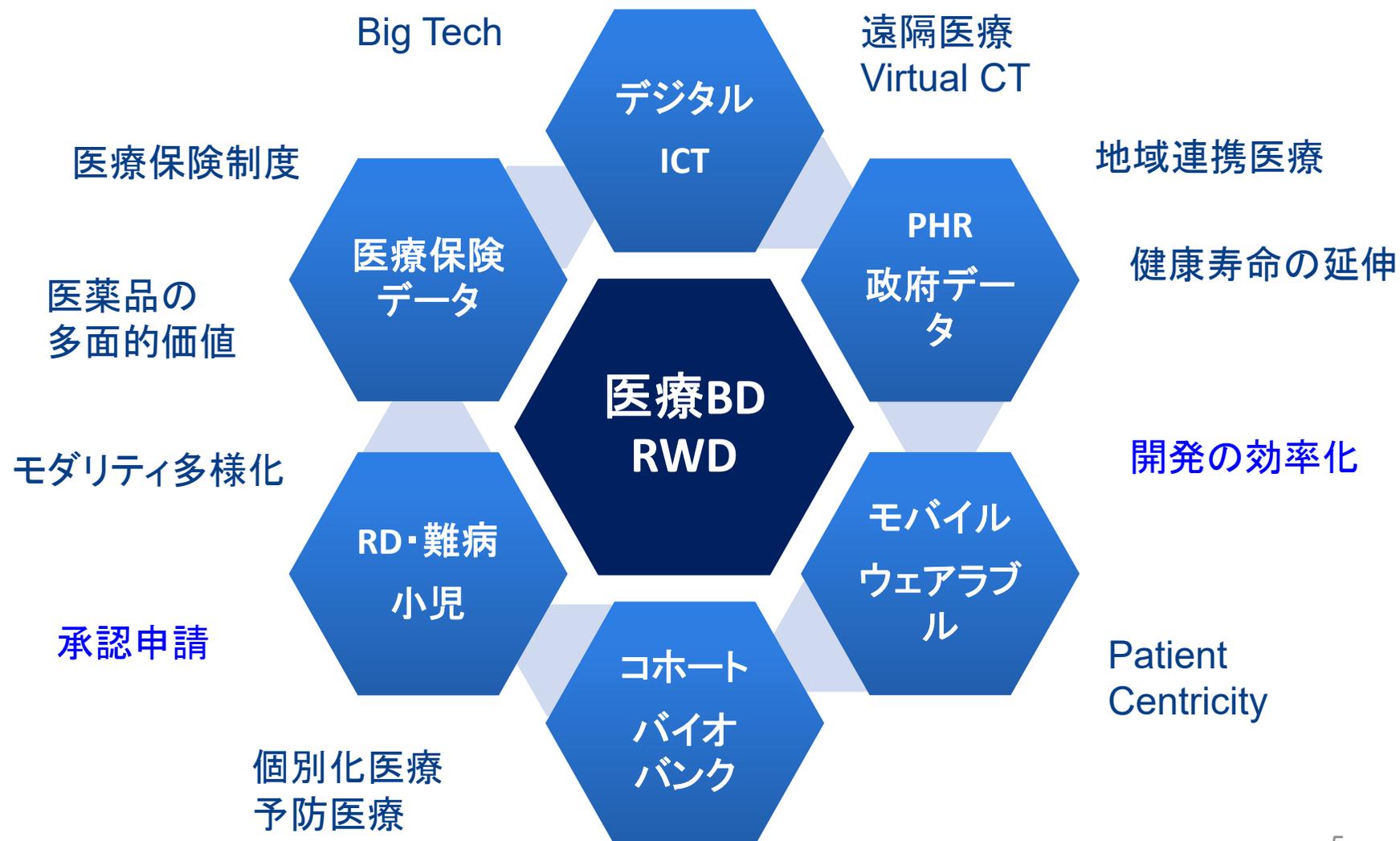
- 開発戦略, アンメットニーズ・疾病負荷の評価
- 臨床試験計画・実施可能性評価
- 患者リクルートメント
- eSource

## 承認申請



- 臨床試験の外部対照群
- 適応拡大, 用法用量変更
- 承認条件
- eSource, Pragmatic Trial等のRWDを活かした試験

# 医療BD・RWDとその周辺



# TF2の活動



- 医療BD・RWDの承認申請への利用の道筋を示し、課題解決策を提言
- 製薬企業が様々な目的でRWDをさらに活用

承認申請への具体的な  
手引き・課題

レジストリを用いた  
外部対照群

事例から学ぶ  
政策課題の特定

日米欧の規制・基盤整備  
承認申請事例

製薬企業におけるRWD  
活用の促進

RWD論文調査, 医療  
DB保有者からのDB導入  
活用留意点

# 外部対照群が薬事利用可能なケース JPMA

現時点では以下のようなケースが想定される

- 対象疾患
  - 無作為化比較試験の実施可能性が低い
  - 対照群の設定に倫理的問題がある
  - 希少疾患, 難治性疾患
- 薬剤
  - 外部対照群との比較で起こり得る様々なバイアスを鑑みても, なお新薬の方が優れていると言える大きな効果が望まれる

単群臨床試験と外部対照群の比較におけるバイアスの例

外部対照とするデータの選択

患者の選択

試験時期

疾患定義, アウトカム定義  
曝露, アウトカムの誤分類  
効果の大きさ

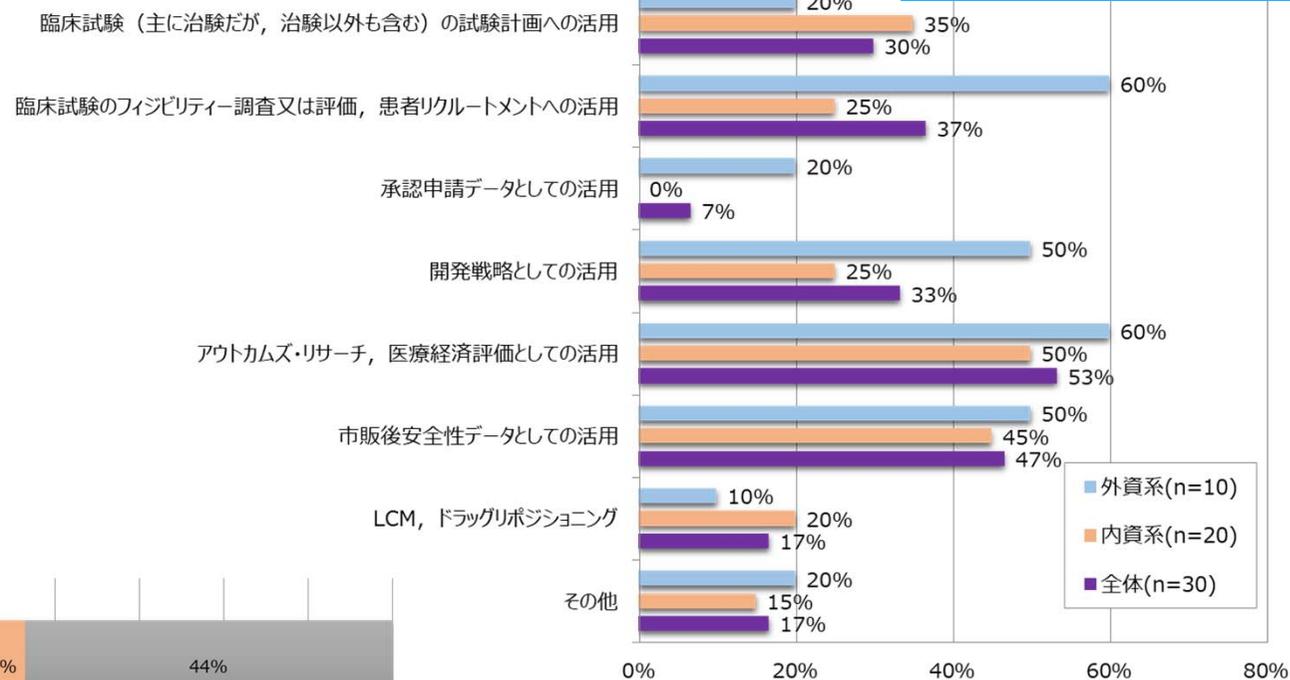
患者背景の違い

臨床試験・外部対照群で未測定  
の交絡因子

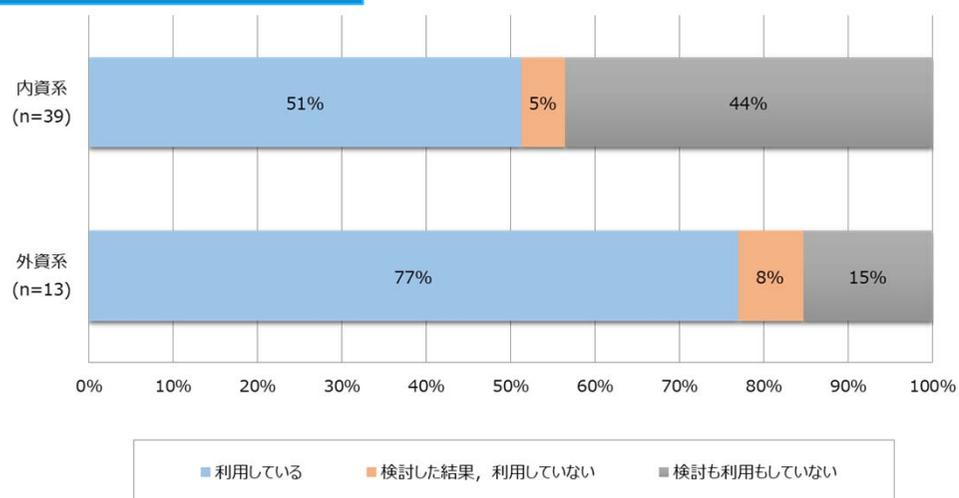
データの質の違い

# 製薬企業のRWD利用状況

## 適用場面



## 利活用の状況



前田ら. 本邦の医薬品開発におけるビッグデータ・リアルワールドデータの利活用に関する実態調査—日本製薬工業協会加盟各社に対するアンケート調査—. 臨床薬理 2019; 50(4):167-175.

---

# 製薬企業とアカデミアの視点から見た 外部対照群を用いた承認申請の要件と 課題

サブグループ1

大道寺香澄, 浅部伸一, 岸下奈津子, 小林慎吾, 松井智均

# 外部対照群を用いた承認申請の課題

---

- 臨床開発の促進と効率化のため、疾患レジストリを治験の外部対照群として利活用する際の現状を整理し、承認申請における課題について検討
- 4つの疾患レジストリ保有者にインタビューを実施
  - SCRUM-Japan: 固形がん
  - Remudy: 神経・筋疾患
  - C-CAT: すべてのがん
  - RADDAR-J(難病プラットフォーム): がんを除く全ての難病
- 他の疾患レジストリは状況が大きく異なる可能性がある

# 製薬企業が疾患レジストリを外部対照群として利用，検討する事項



- 外部対照群としての利用可能性・適切性の確認
  - 事前に疾患レジストリの基本情報，収集データ項目，対象患者数等の情報を確認できるか
- データの品質担保の確認
  - 疾患レジストリが則っている指針・規制，手順書・計画書，手順書遵守の確認方法
- 個人情報の取り扱い・同意説明文書
  - 個人情報の取り扱いと，第3者へのデータ提供に関する同意取得内容
- 協業体制，契約形態
  - どのような契約・体制で疾患レジストリデータの2次利用が可能か

# 各疾患レジストリのデータ概要



	SCRUM-Japan	Remudy	C-CAT	RADDAR-J
外部対照群の利用	想定している	想定している	製薬企業側からの要望に応じて検討可	想定している
患者データの詳細確認	別契約で本契約の締結前に確認可能	別契約で本契約の締結前に確認可能	ポータルサイトで該当患者数や概要の確認が可能(予定)	別契約で本契約の締結前に確認可能
データ収集方法	EDC(電子症例報告書)	EDC, 紙媒体(調査票)	EDC, EMRからの転送(SS-MIX2)	EDCシステムを各疾患レジストリに提供
データ収集元	EMR	一次収集データ, 患者入力, EMR	EMR, 保健診療下の遺伝子パネル検査結果	各疾患レジストリによる
主な収集項目	背景情報, 病歴, 治療内容, 臨床転帰	背景情報, 病歴, 治療内容, 臨床転帰	背景情報, 病歴, 治療内容, 臨床転帰	背景情報, 病歴, 治療内容, 臨床転帰
データ解析	相談可(例: データ解析を委託)	相談可(例: データ解析を委託)	実施していない(本格的な利活用はR3年度開始予定)	各疾患レジストリによる

# 同意説明文書 (ICF) の概要



	SCRUM-Japan	Remudy	C-CAT	RADDAR-J
ICF作成時に参考とした法令・指針	医学系倫理指針に準ずる	医学系倫理指針・ゲノム指針に準ずる	がんゲノム医療中核拠点病院のメンバーからなるワーキンググループで策定	医学系倫理指針、ゲノム指針、改正個人情報保護法に準ずる
ICFの保管期間	医学系倫理指針に準ずる	医学系倫理指針・ゲノム指針を準拠したプロトコルに準ずる	パネル検査を実施した医療機関の規定に従う	医療機関の規定に従う
規制当局や第3者モニタリングの可否	可 モニタリングを実施	可 モニタリングを実施 (DMD自然歴研究のみ)	否	可 各疾患レジストリとの契約
第3者へのデータ提供	記載あり	記載あり	記載あり	記載あり 製薬企業がデータ二次利用機関となることを記載

# 疾患レジストリ保有者と製薬企業との 協力体制の在り方



疾患レジストリの長期運営には費用がかかる

製薬企業が利活用する際に、製薬企業に応分の費用負担が求められることは必然

求められる品質担保のための参加施設の労力には、相応のインセンティブが必要

求められる品質担保，理想的と実現可能な到達点とのバランス

多くの疾患レジストリ保有者は、企業側からの意見を求めている

---

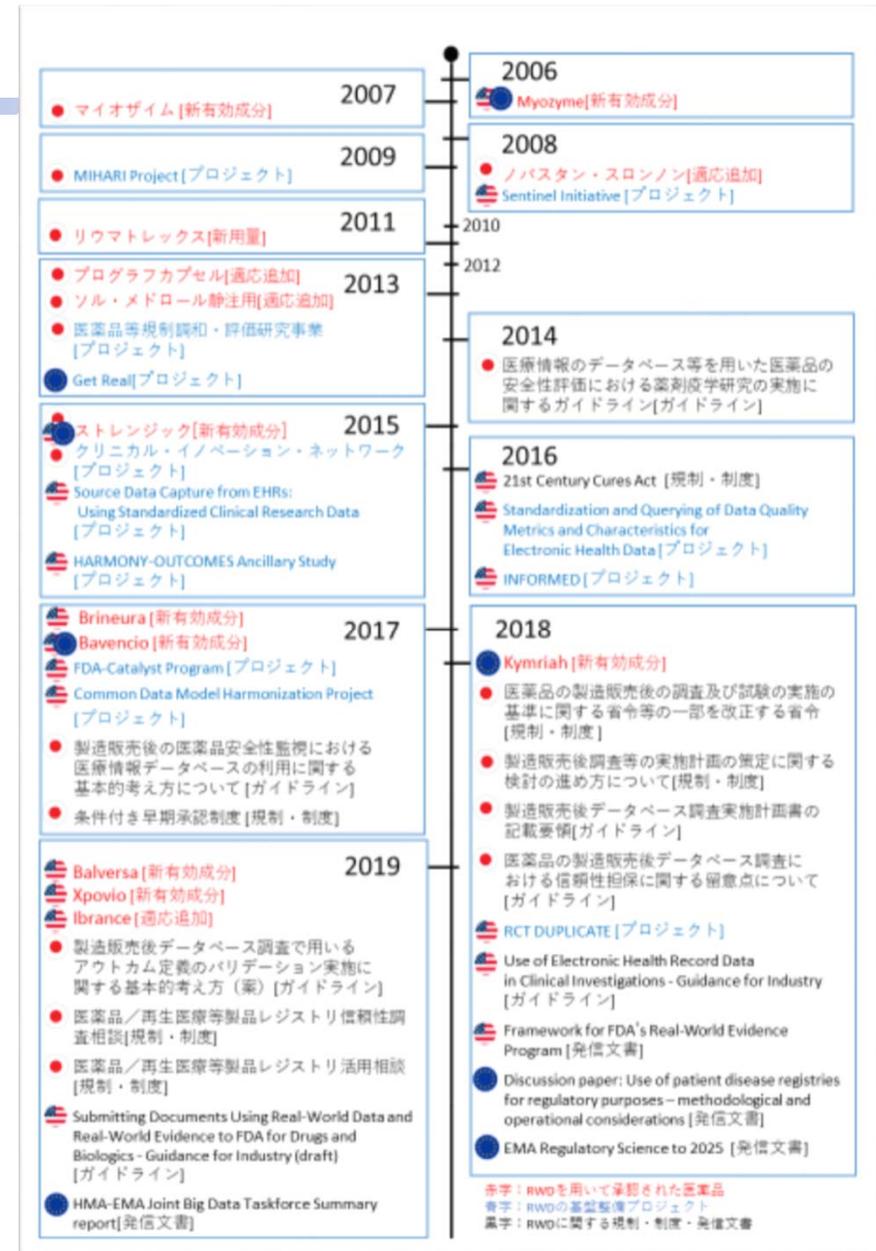
# 医療BD/RWDを承認申請へ 活用するための提言

## サブグループ2

石井学, 大手辰哉, 阪本亘, 島崎聡立, 田中真衣,  
中澤徹, 吉澤健一

# 医療BD/RWDを承認申請へ活用するための提言

- FDA, EMA, 国内規制当局の以下を調査・比較し課題を抽出
  - RWDに関する規制と基盤整備プロジェクト
  - RWD活用事例
- 予防医療の観点でのRWD活用に向けた課題も抽出



# FDA基盤整備プロジェクト



プロジェクト	期間	概要
Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data	2016～ 2019	メタデータの標準的なデータ収集とRQを照会するシステムを構築・実装
Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data	2015～ 2019	薬事申請データとして、EHR活用する枠組み構築。治験の効率化・コスト削減
HARMONY-OUTCOMES Ancillary Study (NCT02465515)	2015～ 2016	GSKが実施した試験の参加施設のEHRで、治験データの品質を満たすか補助的に評価
Information Exchange and Data Transformation (INFORMED)	2016～	がん領域のBD分析インフラ整備、薬事利用のエビデンス構築
DA-Catalyst Program	2017～	医療保険者・被保険者から得られたデータを、Sentinel Systemの補完情報として利用。より幅広い情報収集
Common Data Model Harmonization Project	2017～	4つの異なるCDMのRWDを1つのクエリーで使用できるPortalを構築
RCT DUPLICATE (A Real World Evidence demonstration project)	2018～	代表的なRCTが公的医療保険や民間医療保険のDBで再現可能か検証

# RWDを利用した承認申請事例



承認の種類	製品	RWDデータソース
欧米		
新有効成分・外部対照	Myozyme	カルテ
新有効成分・外部対照	Bavencio	EHR
新有効成分・外部対照	Brineura	自然歴コホート
新有効成分・外部対照認められず	Xpovio	EHR
新有効成分・外部対照認められず	Balversa	EHRなど
USPI有効性に追加	INVEGA SUSTENNA	Pragmatic trial
適応追加	Ibrance	EHR, Claimsなど
新有効成分・承認条件	Kymriah	レジストリ
国内		
適応追加・外部対照	ノバスタン・スロンノン	カルテ(海外)
適応追加・外部対照	プログラフカプセル	文献(日本人)
新有効成分	ストレンジック	レジストリ, カルテ(海外)

# RWEによる外部対照が FDAに認められなかった要因



## • 実施計画書と統計解析計画書の事前提出なし

- FDAは透明性と妥当性評価を高めるため、実施計画書と統計解析計画書を試験開始前に提出することを要求したが、事前提出はなかった。

## • 対象患者選択の違い

- 治験の患者集団とRWDから得た患者集団の選択除外基準に違いがあり、選択バイアス、対象疾患の誤分類、および交絡がある可能性が高かった。

## • 評価項目の評価日の問題

- OSの起点は直近の治療に失敗した時点。RWDの患者は約4割で後治療が行われず早期にイベント発生で打ち切り、生存期間の推定にバイアスが生じている可能性。

## • 背景因子の問題

- RWDでベースライン共変量(例:ステージ)がほとんど不明で、治験と比較が困難だった。

# 国内でRWEを承認申請に利用するための 提言(案)



「承認申請へ活用可能(薬事利用可能)」の定義を定める

様々なソースのRWD活用の検討を開始する

RWDを活用した予防医療の医薬品開発促進

社会の理解促進のため, RWD活用の価値の情報発信

# 製薬企業におけるRWD活用の促進 に向けて

サブグループ3

前田章太郎, 岩田彩奈, 俵陵輔, 野村一暢,  
長谷川輝, 三森信幸

# 製薬企業におけるRWD活用の 促進に向けて



- 製薬企業がRWD導入の検討に際して確認する情報や、より発展的な活用の提案について、リソースやコスト、ベネフィット、リスクに着目
- RWEに関する論文調査より、RWDを最大限に活用するための工夫として役立つ事例を紹介
- 一般社団法人医療データベース協会と、医療DBを構築し提供している立場から、DB導入・活用時に製薬企業が留意すべき事項などについて座談会を実施

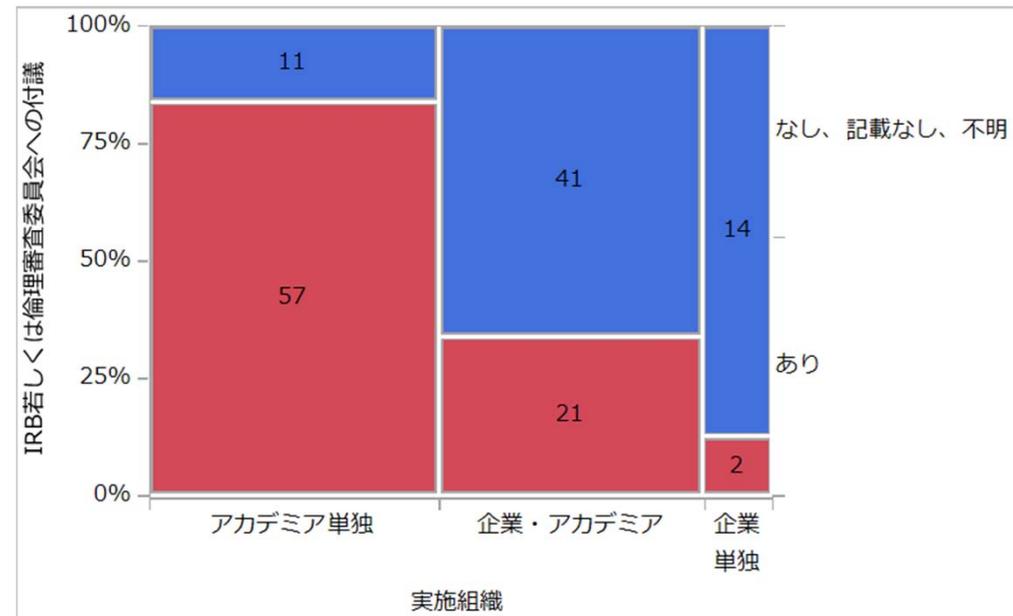
# 本邦でのRWDを利用した研究の 文献調査



- 2013年1月~2019年7月の公表範囲で, JMDCまたはMDVを用いた文献147件(JMDC:76件、MDV:71件)を対象
- 成果物では, 疾患・アウトカム定義, 妊婦・小児など臨床試験で評価し難い集団など, 参考になる事例を紹介

分類	該当文献数
臨床研究, アウトカムズ・リサーチ	20
医療経済	13
疫学研究	8
アドヒアランス	3
予後	2
その他	各1

治験審査委員会/倫理審査委員会の  
審議実施割合



# 医療DB協会 座談会内容(一部)



- 製薬企業は各DBプロバイダーに面談時等にデータ収集に関わる各種手続きについて確認しているが、医療DB協会として共通の基準を設けているか？
  - 各社での対応は異なるが、個人情報保護法や次世代医療基盤法への対応は医療DB協会として検討
  - 団体として認定個人情報保護団体の認証を受け、定期的にデータ収集に関するチェックリストを作成し、加盟各社で確認
- 製薬企業が医療DBの購入若しくは利用契約の締結を検討する際、失敗しない、効率良い相談のポイントは？
  - 企業側が「やりたいこと」と「どのような結果が望ましいと考えているか」という根幹のRQをDBプロバイダーに早期から共有することが効率の良い相談
  - 製薬会社内で医療DBに詳しい人が社内のあらゆる案件の実施可能性の判断を行ってしまうケースあり。RQ発案者がDBプロバイダーに直接相談することが望ましい

# RWD活用の ベネフィット、リスク、リソース、コスト



ベネフィット	<ul style="list-style-type: none"><li>• 日常診療下の情報を利用することで、臨床研究でできない目的を達成できる</li><li>• データ収集に係る費用を削減できる</li><li>• データ収集期間を短縮できる</li><li>• 一次データとして再収集するよりも精度の高いデータを利用できる</li><li>• 医療機関の負担を減らすことで協力を得られやすくなる</li></ul>
リスク	<ul style="list-style-type: none"><li>• 仮説を実証できない可能性</li><li>• 必要なデータが収集できない可能性</li><li>• DBの限界により結果の頑健性に疑義が生じる可能性</li><li>• 得られた結果の解釈が困難になる可能性</li></ul>
リソース	<ul style="list-style-type: none"><li>• DBの構造を理解している人材</li><li>• 医療情報、データの生成過程(データソースの特性)を理解している人材</li><li>• 研究対象の疾患領域について深い医学的知識を有する人材</li><li>• 薬剤疫学・統計解析の専門性を有する人材</li><li>• 新たな取り組みを厭わず、周囲を巻き込み社内外を説得・推進できるコーディネータに長けた人材</li></ul>
コスト	<ul style="list-style-type: none"><li>• DBの購入費用</li><li>• (必要であれば)外注費用(統計解析、論文執筆、投稿等)</li><li>• ビッグデータとなる場合のインフラ設備費用</li></ul>

# RWDの発展的な活用の可能性



- 適応追加やドラッグ・リポジショニング等の医薬品開発戦略立案への応用
- 開発計画や臨床試験デザインの検討への応用
- 健康福祉政策、医療政策の検討、立案への応用
- 治療ガイドラインの検討への応用

# 医薬品開発のRWD活用：目指すところ



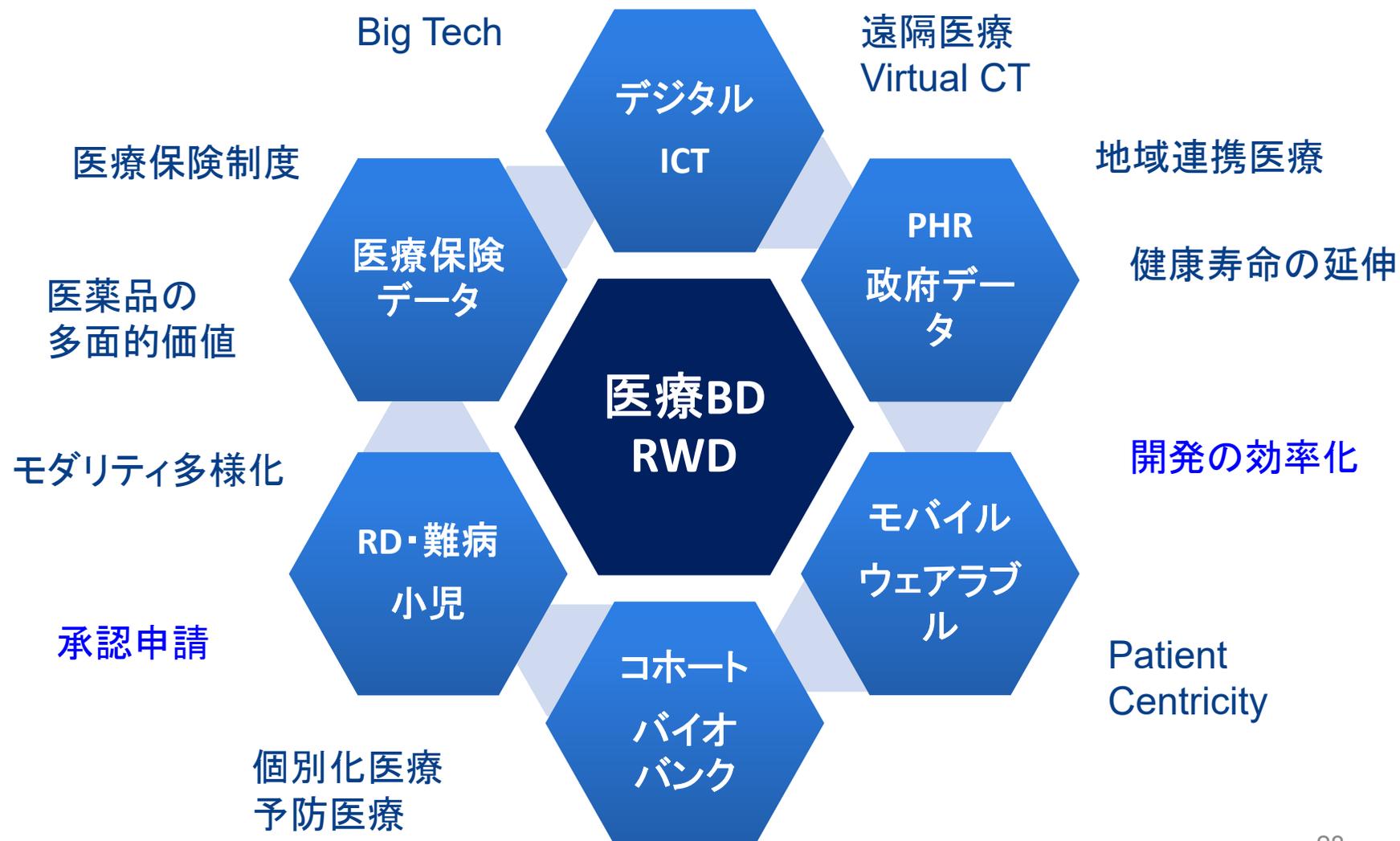
希少疾患の新薬開発促進，倫理性の低い対照群回避

RWに則した適応拡大，用法用量，公知申請の迅速化

革新的な医薬品の開発の期間短縮，効率化

RWD，BDのメリットを活かした患者・医師のためのエビデンス，医薬品の多面的価値評価

# 医療BD・RWDとその周辺



# 謝辞

- ご協力いただいた皆様に心より感謝申し上げます
  - SCRUM-Japan, Remudy, C-CAT, 難病プラットフォームの皆様
  - 一般社団法人 医療データベース協会の加盟会社の皆様
    - IQVIAソリューションズジャパン株式会社,
    - メディカル・データ・ビジョン株式会社,
    - 株式会社 協和企画,
    - 株式会社JMDC,
    - 株式会社 日本医薬総合研究所,
    - リアルワールドデータ株式会社
  - TF2メンバー所属企業のインタビューにご協力いただいた皆様
  - 臨床評価部会正副部会長会、事務局の皆様

# TF2メンバー

## サブグループ1

- 大道寺 香澄 SGL
- 浅部 伸一
- 岸下 奈津子 WL
- 小林 慎吾
- 松井 智均

## サブグループ2

- 石井 学 SGL
- 大手 辰哉
- 阪本 亘 WL
- 島崎 聡立
- 田中 真衣
- 中澤 徹
- 吉澤 健一

SGL: Subgroup Leader

WL: Writing Leader

## サブグループ3

- 前田 章太郎 SGL
- 岩田 彩奈
- 俵 陵輔 WL
- 野村 一暢
- 長谷川 輝
- 三森 信幸

## TF2リーダー

- 東郷 香苗

## 担当正副

- 今井 康彦
- 實 雅昭
- 田畑 智之

- 皆さんの業務でぜひ成果物をご活用ください
- 医薬品開発でBD/RWDを利活用し成功・失敗事例を蓄積することで、さらなる発展を期待