

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語)

リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究

(英語)

Study on utilization of real world data such as disease registry and medical information database under the pharmaceutical jurisprudence and its international regulatory harmonization

研究開発実施期間:平成30年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名:(日本語) 中村治雅

(英語) Harumasa Nakamura MD, Ph.D.

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター  
臨床研究支援部 臨床研究支援室 部長

(英語) Director of Clinical Research/Trial Promotion, Translational Medical Center, National Center of  
Neurology and Psychiatry

## II 研究開発の概要

本研究は、クリニカルイノベーション事業の推進に関わる研究者、MID-NET 事業の研究者、生物統計学、データ管理学専門家等も含めた体制で、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、製薬企業等関連団体との緊密な連携、情報共有のもと、リアルワールドデータの薬事制度下における安全性情報の利活用及び副作用情報収集の基準に関する諸外国や国際会議等の海外事例の検討状況を調査し、その結果を踏まえた課題整理を行うものである。

### 1. RWD の規制上の利用における質の評価及び質のマネジメントに関して

関連組織 / プロジェクトの調査として、体制、活動目的、活動内容、利用データソース、アウトプット等の国内外を調査した。特に、ENCePP および Sentinel System and Sentinel Initiative については、ENCePP は訪問を含め結果をまとめた。また、リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題として、RWD の規制上の利用における質の評価及び質のマネジメントに関する課題の整理が挙げられる。Fit for Purpose/Use Data Quality and Relevance、研究を実施するのに相応しいデータかどうか、研究目的に沿っており解析に適合するデータかどうか、という観点が重要であり、質を決定する要素を整理し、規制の各段階でデータを利用する際に推奨される条件についてまとめた。規制の段階に沿って RWD データを利用する際に推奨される条件を整理したが、基礎となる方針は規制の各目的に対応可能なデータかどうかであり、RWD をより有効活用し、質の問題を考慮し、これまでに蓄積されている臨床試験の方法論と融合するための統計解析手法を開発しリソースを蓄積することで、データの生成と活用の変化を加速するために必要となるツールや体制が構築可能になると考えられた。

### 2. 患者報告アウトカム (Patient-reported Outcome: PRO)、スマートフォンやウェアラブルデバイスから得られる Patient generated Health Data (PGHD) の利活用について

薬剤疫学、医薬品安全性監視活動および患者報告アウトカム (Patient-reported Outcome: PRO) 研究領域における RWD の利活用の動向について、International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE)、International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) などの学術集会に出席し、薬剤疫学、医薬品安全性監視活動および患者報告アウトカム (Patient-reported Outcome: PRO) 研究領域における RWD の利活用の動向について、調査、情報収集を行った。薬剤疫学、PRO 研究の両研究領域における RWD 利活用の動向については、スマートフォンやウェアラブルデバイスから得られる Patient generated Health Data (PGHD) の利活用について関心が高まっており、Virtual Trial design や eConsent の手法についても、盛んに議論されている。一方、国内におけるこれらの手法の導入については、行政を含めて産官学で十分に議論されておらず、今後取り組むべき課題のひとつとして抽出され、研究班会議やシンポジウム等でも今後の議論、ガイダンス等の作成の必要性を提言した。また、PRO を臨床研究や医薬品開発、医薬品安全性監視活動などに適切に使用するためのガイドラインについても本邦では整備されておらず、PRO データ収集には electronic Patient-reported Outcomes (ePRO) システムを用いて電子的に Source data を収集する方法 (eSource) が、普及していくとみられるが、ePRO の実装に関する仕様、測定の質の担保、欠損防止のための機能等、データ管理学的側面からの運用や注意点などを整理されている文献等も限られているため、本研究課題で収集した情報をもとに取りまとめ学術誌に公開する。

### 3. ICH E6 及び E8 ガイドライン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会及びデータサイエンス部会、日本製薬医学会 Medical safety 部会との情報共有・意見交換、日本臨床試験学会、日本薬剤疫学会等の各学会、DIA への参加等を通じ、ICH E6 及び E8 ガイドライン改訂に関する情報収集を行った。また、クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) AMED・中村班「難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム (患者レジストリ) の構築」や AMED・林班「患者レジストリーデータを用い、臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究」

の信頼性に関する分担班（柴田分担班）、AMED・柴田班「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究」の信頼性に関する分担班（取りまとめ・小居）の活動と連携し、薬事制度下での利活用における信頼性の確保（特に、ICH-GCP（R2）で規定されたQMS（Quality Management System）の実装に関して課題整理）と、データソースにおける人権・福祉等の倫理面への配慮について課題整理を行い、PMDAや日本製薬工業協会等との情報共有・意見交換を経て、取りまとめ文書「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点（案）」として作成し、PMDAや医薬品・医療機器・再生医療等製品に関する業界団体等に、課題解決の方策として提言された。2021年3月発出された2つのガイドライン（「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」）においても、厚労省・PMDAとも研究班として協議に参画した。

最終的に、ICH E6及びE8ガイドライン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入時の課題は、大きく日本における薬事規制や倫理面に関連するもの（医薬品医療機器法（J-GCP）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、臨床研究法への対応や倫理審査の課題）、臨床データの信頼性に関連するものの2つと位置付け、J-GCPと倫理指針の壁や医薬品と医療機器の壁を乗り越えた取り組みの必要性を、産官学の関係者に提言した。

#### 4. 電子的医療情報の活用に関連して

電子的医療健康情報の収集と利活用について、欧米・アジア諸国の医療健康データの二次利用の状況と、医薬品の安全性情報として活用事例を調査した。それぞれの国の国民ID制度・医療保険制度・EHR（Electronic Health Record）の普及率などの違いにより、国レベルの医療健康情報の利活用の実態は様々であったが、米国・英国・韓国等で電子処方情報を収集し、安全性情報として活用している事例を確認した。我が国においては、MID-NETに代表されるSS-MIX2標準ストレージを活用した診療情報収集が、糖尿病・腎疾患領域等にも拡大している。我が国においては、HL7（Ver2.5）に準拠したSS-MIXストレージが診療データ収集の基盤として普及してきたが、近年HL7の最新規格として策定されているHL7-FHIR（Fast Health Interoperable Resources）が、実装の容易さもあり諸外国で急速に普及しており、本邦においては、2019年に医療情報学会にHL7FHIR日本実装検討WGが組織され、実装の検討が始まっており、今後普及が進むことが予想されており、期待される。

#### 5. CDISC標準に関連して

リアルワールドデータの薬事制度下での活用に向けて、製造販売後調査等における医療情報データベースからの安全性情報の利活用及び副作用情報収集、リアルワールドデータにおけるCDISC標準及び他のデータ標準の活用可能性について、国内外調査を行った。また、CDISC標準以外のデータ標準の世界的な動向を調査した。CDISC U.S. Interchange等で、観察研究や製造販売後の調査におけるCDISC標準の活用が議論され、またCDISC標準とHL7 FHIRを利用したリアルワールドデータに関する取り組みも検討されていることを確認した。CDISC Blue Ribbon CommissionはRWDの利活用の促進に関する活動にも注力しており、CDISC RWD Connectが始動し、研究班からもCDISC RWD Connect Expert Advisory Board memberの一員として参画、RWDの利活用について各国研究者へのアンケート調査への参加、国内の事例紹介を行った。また、CDISC以外のデータ標準に関する国際団体として、OHDSIのObservational Medical Outcomes Partnership（OMOP）Common Data ModelやSentinelなどと連携も進めていることが確認された。データ標準の現状や今後の方向性として、CDISC標準の説明やデータ標準を利用する新たな方法、新しいデータソースへの対応について、研究班からCDISCメンバーとともに参画し発表した（J. Natl. Inst. Public Health, 68（3）:194-201, 2019）。

我々は、様々なデータソースから得られたRWDの薬事制度下での活用に関する現状を広範囲に検討した。これらの研究を通して、日本における国際調和の下でRWDの活用が推進されると考えられる。

## Study on utilization of real world data such as disease registry and medical information database under the pharmaceutical jurisprudence and its international regulatory harmonization

This study was designed to investigate the status of utilization of information in the form of real world data (RWD) within the framework of pharmaceutical regulations as well as the status of discussions/arguments over standards for collection of RWD in foreign countries, international conferences and other overseas settings and to summarize open issues on the basis of the results of such investigation conducted by a study group consisting of researchers involved in promotion of clinical innovation projects, MID-NET Project researchers, and experts in biostatistics, data administration, etc.

As a survey of relevant organizations/projects, we continued discussion with overseas organization and the regulatory authorities for the purpose of investigating the system, purpose/details of activities, utilized data sources, outputs and so on. Open issues related to utilization of new data sources (e.g., RWD) in pharmaceutical regulations and towards the goal of achieving international harmonization of regulations include assessment of the quality of RWD utilization for regulations and identification of issues related to quality management. An important viewpoint in these steps is the Fit for Purpose/Use Data Quality and Relevance, i.e., the judgment as to whether a given set of data is suitable for implementation of the research and whether it complies with the research objectives and is applicable to the analysis. We have summarized the elements determining the quality and a set of requirements/conditions recommended for data utilization at each stage of regulatory activities. In the discussion over RWD utilization, we have pointed out the issue that although preparation of guidelines or the like about PRO, patient-generated data, mobile devices and so on has been conducted actively in foreign countries, discussions and actions on such a topic have been insufficient in Japan. In the investigation towards introduction of the revised ICH E6 and E8 guidelines to investigator-oriented clinical trials, Open issues upon domestic introduction were roughly divided into two categories: (1) issues related to pharmaceutical regulations and ethics in Japan (issues related to the Drug and Medical Device Act (J-GCP), ethical guidelines concerning medical studies in human subjects, compliance with the Clinical Research Law and ethical review) and (2) issues related to reliability of clinical data. We pointed out, to those concerned of industrial, government and academic sectors, the necessity of attempts to overcome the wall of J-GCP and ethical guidelines and the wall of drugs and medical devices.

Use of HL7 FHIR (Fast Health Interoperable Resources), planned to be adopted as a new HL7 version, has recently been spreading rapidly in foreign countries. In Japan, the working group (WG) on adoption of HL7 FHIR in Japan was organized in 2019 within the Japan Association for Medical Informatics (JAMI), and discussion over its adoption started. Its spread is expected from now on.

Regarding the trends of CDISC Standard, we presented new methods for utilizing the data standards on the basis of CDISC Standard and how to deal with new data sources (J. Natl. Inst. Public Health, 68 (3) :194-201, 2019). The CDISC Blue Ribbon Commission's initiative "CDISC RWD Connect" was started to promote RWD utilization, and Our study group also cooperated with the investigation as a CDISC RWD Connect Expert Advisory Board member and presented examples of RWD utilization.

We have extensively reviewed the trends and issues regarding RWD obtained from various data sources. Through these investigations, we believe that the use of RWD under the pharmaceutical system can be more actively promoted under international collaboration in Japan.