

【報告様式A】

課題管理番号: 23mk0101191h0003 作成／更新日: 令和 6 年 5 月 31 日

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：

リアルワールドエビデンスの薬事制度化での利活用促進と国際規制調和に向けての課題整理と国内におけるあるべき体制の提言に向けた研究

(Investigation on the way of utilization and international harmonization of Real world evidence and proposal for the ideal system in Japan under the pharmaceutical jurisprudence)

研究開発実施期間：令和 3 年 4 月 1 日から令和 6 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：中村 治雅

Harumasa Nakamura MD, Ph.D

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床研究・教育研修部門 臨床研究支援部 部長
Director of Department of Clinical Research Support, Clinical Research and Education Promotion Division,
National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

II 研究開発の概要

我々は、リアルワールドエビデンスの活用に向けて、特に ICH-E6(R3)を見据えての Pragmatic trials（以下、PT）の普及、薬事制度下での活用促進に向けて、海外（特に米国）における調査を踏まえて検討した。

米国 NIH Pragmatic Trials Collaboratory（NIH Health Care Systems Research Collaboratory から組織名の変更）と早期から連携を行い、NIH Pragmatic Trials Collaboratory の成り立ちとその活動、Living Textbook と呼ばれる PT 普及のためのウェブ上の公開情報、ICH 関連文書、その他関連文献の調査を行った。また、NIH Pragmatic Trials Collaboratory Coordinating Center、そこから紹介された各領域の専門家とのウェブ会議、海外事例の調査（PRIDE Study, RECOVERY trial, Pragmatica-Lung Study など）を通じて、PT の普及と実施、薬事制度下での活用促進の方策について調査した。

米国において、Kaiser Permanente 等の組織が取り組んではいったものの、2012 年に NIH Pragmatic Trials Collaboratory を立ち上げたことから急速に進展した。医療機関を研究パートナーとして費用対効果の高い大規模な PT を実施するために国をあげての能力強化を使命とし、高品質で実用的な臨床試験と日常的な患者ケアの統合により臨床研究を変革することをビジョンとして掲げ、ヘルスケアシステムパートナーとの共同研究のための新たなインフラの構築、リアルワールドデータを使用し信頼できるエビデンスを生成、臨床試験の費用対効果と効率の向上、大規模で影響力の高い革新的な研究の実施のサポートに取り組んできた。7 つのコアワーキンググループが構築されており専門的な知識を提供していた。デザイン、実施、普及に関する教科書（Living Textbook）の開発・公開、また専門家による講義形式の情報提供に取り組んでおり、日々更新がなされている（<http://rethinkingclinicaltrials.org/>）。これらは、PT に関する広範な内容を含む教育ツールとなっている。

また、GCP renovation と NIH の進める PT の検討内容、薬事制度下での活用における検討状況についても情報収集をした。研究班開始当初は NIH においては薬事制度での活用事例はすすんで検討していないとのことであった。しかしながら研究者（がん、循環器、精神疾患）との面談などを通じて、米国においても薬事制度下での PT 活用については FDA との相談も含めて実施が進んでいること、特にがん領域においては FDA により Project Pragmatica（がん領域における臨床試験の効率化と革新を目指すプロジェクト）が進められている。

薬事規制に関連した海外の PT の実例を精査し、統合失調症患者における PRIDE study、COVID-19 に対する複数の薬剤の効果を調べるプラットフォーム試験である RECOVERY trial、進行再発非小細胞肺癌患者を対象にした Pragmatica-Lung Study などを事例として、計画段階から試験治療の適応拡大を目指しているものであった。NIH Pragmatic Trials Collaboratory ウェブサイトにおいても、FDA との相談の元実施されている PRAGMATICA-LUNG などの紹介も増えてきており、今後は積極的に PT の活用も期待されている。薬事制度化、ICH E6(R3) Annex 2 での PT の位置づけについて、本邦における PT については、既に承認がなされている医薬品等における効能追加に資する治験、製販後における安全性データ取得を主とした試験、加えて、特定臨床研究が主要なターゲットとなるのではないかと考えてられるが、ICH-GCP の大原則である、試験結果の信頼性、被験者保護の観点から、Fitness for purpose を試験ごとに考え、質のマネジメントを行うかが鍵となると思われる。

NIH Pragmatic Trials Collaboratory との連携を通じて、国内においてもこれらの普及を行うためには、NIH Pragmatic Trials Collaboratory のように、積極的な情報提供や教育ツールの提供、最新情報の教育セ

セッションの公開、また規制当局との連携による具体的なプロジェクトの実施を進める必要があると思われる。NIH Pragmatic Trials Collaboratory の許可のもと、Living Textbook Introduction 及びスタートガイドの日本語訳許可を得て作成した（公開予定）。また、PCT についての現状や、米国 NIH Pragmatic Trials Collaboratory の活動、薬事制度化での活用については、まとめて公開する。

NIH Pragmatic Trials Collaboratory の活動とは協力的な関係が構築でき、本研究終了後も継続的に連携をとることとなった。PT に関連した米国の活動は本邦においても重要な情報であり、継続的なウェブ会議による情報共有、Web サイト等の更新情報共有、Living textbook 改訂情報の提供などは貴重な関係構築となった。

また、平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 3 月 31 日まで行われた「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の調査・整理等に関する研究（H30～R2 AMED RS 事業中村班）」の成果を踏まえ、以下の課題について個別検討を実施した。

統計学的・データ管理学的課題整理については、「Considerations Evaluating Real World Data Quality in the Context of Regulatory Decision Making」に関する課題を整理し、コメンタリー形式でまとめた。

ePRO やモバイルヘルステクノロジーから生成される RWD の品質マネジメントについては、リアルワールドデータ（RWD）として生成される患者報告アウトカム（PRO）のデータソースの種類と特徴について、品質マネジメントや臨床データ管理学の観点から情報収集を行い、医薬品の安全性監視活動における PRO データの利活用の状況および課題を整理し、患者副作用報告、疾患レジストリ、日常診療における ePRO によるリモート症状モニタリング、PHR アプリ、コンパニオンアプリ、ソーシャルメディアを特定した。また、日本製薬工業協会医薬品評価委員会の加盟製薬会社に対してコンパニオンアプリの開発とデータ利活用に関するアンケート調査を実施し、国内初の調査結果をまとめた。RWD として生成される PRO データを医薬品安全性監視活動に用いることは、患者の声を医療の中心に位置づける重要な流れの一端を担うと期待される。

ICH E6(R3)改訂後の研究者主導臨床研究の国内導入について、研究者主導の PCT や DCT 等の具体例として「精神疾患レジストリ」や「血液凝固異常症レジストリ」構築に関わる研究を実施した。ただし、ICH E6(R3) Annex 2 の改訂議論は予定より遅れ、2024 年度に本格化する予定であることから引き続き、ICH の動向を注視することとした。

CDISC 標準などの国際標準を考慮した RWD の利活用については、CDISC を中心に RWD を活用する取り組みがさまざまに進行中であることは確認した。

電子的医療情報の薬事制度下での活用については、ナショナルセンターを中心に進められている構造化診療録データ収集基盤構築プロジェクト（JASPEHR）の状況を調査した。電子カルテの構造化診療録データの収集の効率化・標準化を目的とし、HL7-FHIR 準拠の共通仕様を策定しており、一定の品質の情報を提供するが臨床情報が乏しいレセプトや DPC データと比較して、今後の普及実装が必要となると考えられた。

国内外の団体と、日本製薬工業協会（JPMA）、米国研究製薬工業協会（PhRMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA）、日本製薬医学会（JAPhMed）と情報交換を行い、それぞれの活動状況を共有した。JPMA においては、医薬品評価委員会のもと RWE/RWD 活用臨床評価部会、ファーマコビジランス部会、データサイエンス部会により活発に活動されており（<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/#/>）、さまざまな分野において提言がなされている。PhRMA においては、Medical Affairs Committee が中心になり「日本におけるリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの現状、課題、今後の展望」（Current Status, Challenges, and Future Perspectives of Real - World Data and Real - World Evidence in Japan. Drugs - Real World Outcomes: 8; 459–480. 2021）により提言がなされている。EFPIA においては、技術委員会が中

心に活動、日本においての出版物等はないものの、PhRMA・EFPIA 共同 Survey (2022)において RWD の活用状況調査実施していることを共有した（結果は、現時点では未公開）。日本製薬医学会（JAPhMed）においても、DB 研究の実施に関する課題検討チームの立ち上げ、RWD/RWE の活用に向けての各種セミナーを積極的行われていた。各団体とも、今日大量のガイダンスが発行されているものの、ベストプラクティスおよび最適な規制使用事例が乏しいこと、個々のプロジェクト提案を進めることと、ベストプラクティスと成功事例を複数のステイクホルダーで共有し、それを検証、発展させていく場を形成してほしいとの要望が高いことから、そのような場を積極的に作る必要がある。

We conducted research, primarily in the United States, to promote the use of Pragmatic Trials (PT) and their utilization in regulatory decision making, with a focus on ICH-E6(R3). In collaboration with the NIH Pragmatic Trials Collaboratory (formerly NIH Health Care Systems Research Collaboratory), we investigated its origin and activities, as well as publicly available information such as the Living Textbook. Through web conferences, we exchanged views with some experts and examined case studies such as the PRIDE Study, RECOVERY trial, and Pragmatica-Lung Study.

In the U.S., organizations like Kaiser Permanente have been involved in PTs, and the establishment of the NIH Pragmatic Trials Collaboratory has accelerated progress in the activity of PTs. The NIH is enhancing the capability to conduct large-scale, cost-effective PTs in collaboration with healthcare institutions, aiming to integrate high-quality, practical clinical trials with routine care. They have established seven core working groups to provide expertise and are developing educational tools such as the Living Textbook. FDA is also advancing Project Pragmatica in the oncology field, including Pragmatica-Lung Study serve as references for regulatory integration as well as the PRIDE study, RECOVERY trial. To promote PTs domestically, it is essential to provide proactive information dissemination and educational tools, similar to the NIH Pragmatic Trials Collaboratory. We plan to publish a Japanese translation of the Living Textbook and submit reports on the current status of PCTs and NIH activities. Continuous collaboration with U.S. activities is crucial, and we aim to strengthen relationships through web conferences and information sharing.

Based on the research conducted from April 1, 2018, to March 31, 2020, on the utilization of new data sources such as real-world data (RWD) and international regulatory harmonization, we examined the following issues:

Statistical and Data Management Challenges: We prepared a commentary on "Considerations Evaluating Real World Data Quality in the Context of Regulatory Decision Making" for submission to academic journals.

Quality Management of RWD from ePRO and Mobile Health Technology: We investigated the identification and quality management of PRO data sources and organized their utilization in drug safety monitoring activities. We conducted a survey on the development and data utilization of companion apps and summarized the current situation as well.

Domestic Introduction of Investigator-Initiated Clinical Trials Post-ICH E6(R3) Revision: We conducted studies related to the construction of "mental disorder registries" and "coagulation disorder registries," with full-scale implementation expected in 2024.

Utilization of RWD Considering International Standards like CDISC: Various initiatives centered around CDISC for utilizing RWD are underway.

Utilization of Electronic Medical Information in Regulatory decision making: We investigated the status of the JASPEHR project and considered the dissemination of HL7-FHIR-compliant clinical data collection systems.

Information Exchange with Domestic and International Organizations

We exchanged information with JPMA, PhRMA, EFPIA, and JAPhMed, sharing the activities of each organization. All organizations are actively considering the utilization of RWD/RWE and emphasized the importance of creating platforms to share best practices and successful examples.