

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を用いた医薬品・医療機器・再生医療等製品等の承認申請を促進するために、ARO に求められる体制整備の検討

(英語) Proposal on the role of Academic Research Organization in utilizing Real World Data for regulatory use

研究開発実施期間: 令和 3 年 7 月 1 日～令和 6 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名:

(日本語) 松木 絵里

(英語) Eri Matsuki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 学校法人慶應義塾・慶應義塾大学医学部内科学(血液)・専任講師

(英語) Keio University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Hematology, Assistant Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

背景・意義

医療におけるリアルワールドデータ (Real World Data; RWD) については、2018 年に米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) から発表された、"Framework for FDA's Real-World Evidence Program"において「様々なソースから日常的に収集される、患者の状態や医療の提供に関連するデータ」と定義されている。また、RWD を解析して得られるエビデンスをリアルワールドエビデンス (Real World Evidence; RWE) と呼ぶ。前述の定義が示すように、RWD は多種多様な方法で収集された健康や医療に関するデータを指す言葉であるが、近年この RWD およびその解析の結果得られた RWE を医薬品・医療機器・再生医療等製品等の開発、製造販売後の各フェーズにおいて利活用することへの期待が高ま

っている。特に RWD を用いた解析は新規治療法開発にかかるコストの削減だけでなく、開発に要する時間の短縮にもつながることが期待されている。

一方で、RWD は様々な方法で収集されていることから、データが得られたソースやそこからどのような加工がされ、どのように収集をされたデータなのかという一連のデータの流れについて十分に理解した上で、目的とする研究内容にあったデータかどうか、その品質は regulatory decision making に資する質が担保された内容となっているかどうか、解析方法はデータの特性も加味した上で適切に計画・実施された内容か、などについて吟味し、用いる RWD を選択する必要がある。特に規制要件を満たすためには、従来ゴールドスタンダードとして行われてきた二重盲検化比較試験と同等、あるいはそれに準じる質が担保された解析結果となっており、比較検討可能な内容となっているかどうかを示していく必要がある。

RWD を収集する方法は複数存在するが、特定の疾患あるいは治療を受けた患者についての情報を収集して構築されたレジストリの情報を用いる方法、あるいは病院診療情報システム (Hospital Information System; HIS) に蓄積されたデータやレセプト・DPC 情報を解析する方法、ならびにその組み合わせで収集され、構築されたデータベース (database; DB) を用いた方法が代表的な方法である。これらの情報はいずれも医療の現場で生成され、その後収集されるデータとなることから、データの収集方法やその特性についての理解は、従来の治験を主導してきた製薬企業よりも現場に近い職種の強みが発揮される場面と考えられる。このため、研究機関や医療機関等を有する大学等がその機能を活用して、医薬品開発等を含め、臨床研究・非臨床研究を支援する組織であるアカデミック臨床研究機関

(Academic Research Organization; ARO) は、このデータがどのように得られるのか、という観点において、同じように臨床研究等を支援する組織である CRO/SMO などの企業に比し、RWD が発生する臨床の現場およびデータを収集する研究者に近い立場にすることが特徴として挙げられる。このような特性を有することから、今後本邦の ARO には、今まで以上に、RWD を承認申請等に用いるための支援が求められることが想定される。

そこで本研究では、広く本邦の ARO が RWD を活用した研究の支援を行う体制が整備されることにつながることを目指し、RWD を用いて薬事承認等を目指した研究を実施する際に ARO に必要となる 1) レジストリ、DB の維持・管理に必要な人的体制、2) RWD を薬事承認等に用いる際に必要となる各種手順書およびそのひな形一式の検討・整備を行った。

ARO に求められる人的体制について

人的体制について、従来 ARO においては医師主導治験を支援する人材として、臨床研究の実施支援者 (臨床研究コーディネーター(CRC)、モニター、プロジェクトマネージャー (スタディーマネージャー)、治験・臨床研究調整業務担当者、研究倫理相談員、臨床検査技術・品質管理者、研究監査担当者、メディカルライター、等)、データマネージャー、生物統計家、薬事専門家が一定数在籍していることが多い。RWD の活用が検討されている場面としては、治験における被験者候補の洗い出し、疾患の自然歴データのソースとしての活用、治験の対照群の代替としてなど、治験の一部としてそのデータを活用することが想定されていることから、上述の従来の治験に関わる人材は引き続き RWD が活用される場面においても必要な人材となる。

一方、RWD の活用においては2つの観点から ARO で連携、あるいはチームメンバーとしてリクルートすることが望ましい人材がいると考えられる。一つは、データそのものについての理解を補うための人材として、診療に携わる医療者（医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、放射線技師、等）および事務スタッフ（診療情報管理師、医療情報技師、等）と連携できる体制を維持しておくことである。これらの人材は直接的に研究に関わるスタッフではないが、研究で必要となるデータが DB に適切に収集されているか、研究の目的に見合ったデータが収集されているかなどの判断において、必要なコンサルテーションができるように、連携ができる体制を構築しておくことが望ましいと考える。二つ目の人材は、直接研究チームの一員として活動することが望ましい人材であり、データサイエンティスト、システムエンジニア(SE)、資金調達のためのコンサルタントが必要と考える。データサイエンティスト、システムエンジニア(SE)は適切な DB 構築に向けての知識、技術提供が期待される。質の担保された RWD を使用するためには、レジストリ・DB の構築だけでなく、それを維持管理するための経費が必要となることから、公的資金だけでなく、その資金調達が可能であることも重要なポイントとなることが指摘されており、ARO において、このような資金調達支援も実施できることが望ましいと考える。また、従来の治験に携わる職種の中でも、データマネージャー、生物統計家、研究倫理相談員、薬事専門家においては、RWD の収集、解析、薬事利用についての専門知識を有する人材が必要と考えられ、専門的な知識の習得を可能とする教育体制の構築も必要と考えられる。これらの職種が連携して、研究者を支援するにあたっては、これまで交流がなかった人材が一堂に会することが現状多く、共通目線での理解を促進するためのコミュニケーションを齟齬なく行えるようにするために、研究者(Primary Investigator; PI)、プロジェクトマネージャー（スタディーマネージャー）、治験・臨床研究調整業務担当者には、従来の治験の実施環境以上にチームビルディング、コミュニケーションスキルが求められることとなる。

以上をまとめると、ARO の既存人材の中でも RWD 活用についての知識を有するプロジェクトマネージャー（スタディーマネージャー）を中心とし、データマネージャー、生物統計家、研究倫理相談員、薬事専門家に加え、データサイエンティスト、SE、資金調達のための支援者を、PI が求める支援内容に合わせて選別した支援チームを構成し、必要に応じ、臨床現場の医療者からデータの解釈についての支援を随時得られる体制を維持しておくことが望ましいと考える。

国内外の規制状況について

RWD を薬事承認等に用いる際に必要となる各種手順書を整備するにあたり、RWD が承認申請に用いられている状況及び各国の規制状況についての検討を行なった。日米欧の三極での薬事規制についての国際調和を調整している機関である医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)では、医薬品の臨床試験の実施の基準となるガイドライン(ICH-E6)を発行している。2017年に ICH は Reflection Paper として、GCP Renovation について発表をしており、臨床試験の一般指針(ICH-E8)の近代化とそれに続く ICH-E6 の改訂を、試験のタイプやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応することを目的として行うことを発表している。これらの変更点の中には観察研究や RWD を含む外部対照群の活用、pragmatic trial についての考え方や、レジストリ、DB、HIS データの活用が含まれることが期待されている。2023年に ICH-E6 (R3)の原案が公表され、パブリックコメントが募集されたが、この中には RWD の

活用については言及がされておらず、同時に発表された Annex 2 のコンセプトペーパーにおいて、今後の検討課題として、レジストリーや HIS 情報、DPC やレセプトデータを含めた RWD の活用についてが挙げられている状況となっており、今後の国際的な RWD の薬事申請における活用についての動向が注目される状況となっている。

このように国際調和という観点では、規制当局間での話し合いが継続されている中ではあるが、米国 FDA からは 2023-2024 年にかけて、RWD, RWE の薬事利用に関するガイダンスおよびそのドラフトを複数発表している。具体的には、”Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products. Guidance for Industry (Draft)”, “Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data, Guidance for Industry.”, “Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. Guidance for Industry”, “Real-World Evidence: Considerations Regarding Non-Interventional Studies for Drug and Biological Products. Guidance for Industry (Draft)” の 4 報である。ドラフトガイダンスも含まれることから、今後内容は一部アップデートされていく可能性があるものの、RWD 活用に関する方向性を示す重要なガイダンスである。これらのガイダンスの中で強調されているのは、用いる RWD の品質・信頼性の担保と目的に合致した利用であるかどうかの吟味、並びにソースデータの確認を可能とするデータの訴追性の担保である。加えて、非介入研究を用いる場合のガイダンスが発表されているように、単にレジストリー等に登録されている個別患者のデータを用いる方向性だけでなく、これらのデータを解析した結果を承認申請データの一部として用いる可能性についても示されており、今後の RWD 活用の重要な方向性を示していると考ええる。

欧州の規制当局においても同様に RWD, RWE 活用の方向性が検討されており、”European medicines agencies network strategy to 2025”の中で、欧州の規制当局関係者共通のビジョンとして、2025 年までに Real World Evidence の利活用を可能にし、規制当局にとっての承認申請の決断に用いることができるようにすることが挙げられている。このための取組みの一環として、DARWIN EU が設置され、欧州各地の医療データベースを分散型のネットワークで連携させ、Real World Evidence を発出できる仕組みが構築された。DARWIN EU は分散型で質の担保された観察研究データを集積しており、医薬品の利用状況調査、安全性や有効性の調査を可能とし、薬事利用を可能とすることを目的としている。DARWIN EU の coordination center はエラスムス大学が務めており、データの収集形式としては、OMOP-CDM 形式が用いられている。2024 年 3 月時点で COVID-19 ワクチンの有効性・安全性を検討する試験を含む 17 の解析が進行しており、一部の解析結果がすでに公表されている。OMOP-CDM はオープンサイエンスコミュニティである Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) が提唱し、構築してきた共通データ形式である。OHDSI では OMOP-CDM 形式で保管されているデータを解析するためのプラットフォームも整備しており、DARWIN EU でもこの基盤を活用することで、前述の複数の研究の解析を同時進行できる機動力の一助となっている状況である。これらの解析は米国 FDA のガイダンスの中で触れられている非介入研究の結果を薬事規制に用いる試みの一端であり、疾患特異的なレジストリーなどに期待されている個別症例データの利用を目的としたものではないが、米国だけでなく、欧州においても、質の担保された解析データを薬事利用する方向性を示していると考ええる。

本邦において DB 解析が薬事目的として用いられている状況の一番頻度の高い利用は現状製造販売後データベース調査であり、「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」（平成 30 年 2 月 21 日薬生薬審発 0221 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）及び「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑応答集（Q&A）」について（令和元年 6 月 19 日厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）の二つの通知が発出されている。このデータベース調査の基準を満たしている DB としては、PMDA の MID-NET 並びにそれと連携する国立病院機構の診療情報データベースである。このほか、再生医療等製品については、早期実用化に対応するための承認制度として、条件・期限付き承認制度があり、製造販売後調査におけるデータ収集・解析が条件解除に求められている。日本再生医療学会が厚生労働省と協力して構築した再生医療等データ登録システム(NRMD)や日本造血細胞移植データセンターが運営する移植登録一元管理プログラム(TRUMP)データベースはこのような再生医療等製品の製造販売後調査に用いることのできるレジストリとして維持されている。

また、RWD の利活用についての考え方については、「レジストリデータを承認申請等の利用する場合の信頼性担保のための留意点について」（令和 2 年 3 月 23 日薬生薬審発 0323 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知・薬生機審発 0323 第 2 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）、「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」（令和 3 年 3 月 23 日薬生薬審発 0323 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知、薬生機審発 0323 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知）が発出されている。PMDA では、このようなレジストリ、データベースの利用にあたって、医薬品レジストリ活用相談、医薬品レジストリ信頼性活用相談、医薬品データベース活用相談、医薬品データベース信頼性調査相談の 4 つの対面助言の枠が設けられている。これらの相談を活用し、レジストリや DB の質や信頼性を担保し、具体的な薬事利用に耐えるデータかどうかを確認していくことが、RWD の実際の薬事利用にあたっては必要である。

チェックリスト・手順書の整備

レジストリの構築時における必要文書については、クリニカル・イノベーション・ネットワーク(<https://cruise-nc.ncgm.go.jp/download/index.html#researcher>)及び難病プラットフォーム(<https://www.raddarj.org/support/#anchor1-1>)において、標準文書が公開されており、これらを参考に検討が可能と考える。

一方で、HIS の蓄積データの抽出や DB 研究において必要と考えられる手順書等については、PMDA の DB 調査管理ツールなどを含め検討を進めており、今後公開を検討している。

英文：

The main purpose of the current study was to evaluate the current global and national trends in the use of real-world data and real-world evidence for regulatory decision making, and draw from these trends on how Academic Research Organizations (AROs) in Japan can support researchers interested in utilizing real-world data for regulatory purposes.

During the study period, the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use announced that the ICH E6 (R3) draft guideline on Good Clinical Practice has reached Step 2 of the ICH process, and became available for public viewing and public consultation comment collection. The guideline focuses on interventional clinical trials of investigational products, and does not yet include the use of real-world data, however, the Annex 2 Concept Paper that was simultaneously published announced the inclusion of consideration for real-world data use for regulatory purposes. Therefore, the announcement of next ICH E6 revision is eagerly being awaited to obtain consensus on how real-world data can be utilized for regulatory decision making.

Meanwhile, both the FDA and EMA has been active in announcing their own initiatives in the use of real-world data for regulatory submissions. Specifically for the US FDA, several guidance documents both finalized and in draft form, have been announced in the past couple of years, specifying considerations on how real-world data can be used to support regulatory decision-making. Some of the key take aways from the current guidance includes the importance of traceability of the subject information, as well as the importance of quality assurance of the data that are used as real-world data. The guidance also comments on the potential of utilizing the results of non-interventional studies for regulatory decision making. In alliance with this concept, the EMA and national competent authorities in the European medicines regulatory network have established DARWIN EU, that delivers real-world evidence from across Europe on disease, populations and the uses and performance of medicinal products. DARWIN EU provides a catalogue of observational data sources that can be utilized as high-quality real-world data for analysis on the use, safety and efficacy of medicines. The analysis results are high-quality non-interventional studies that are currently being considered and evaluated for potential use for regulatory decision making. Similar guidance focusing on the use of database for post-marketing surveillance and submission of data collected from registries have also been announced in Japan.

Taking these situations all into consideration, we believe that the role of AROs in utilizing real-world data for regulatory decision making will increase in the coming years, due to its close relationship with the original data that can be used for analysis. This gives an advantage for AROs over CROs and pharmaceutical industry, that their knowledge is vital for the evaluation of quality assurance of the original data. A close discussion with regulatory agencies on what data can be utilized in what capacity will be an important process in evaluating the use of real-world data for supporting regulatory decision-making, and members within the ARO should take the lead in making this early discussion possible.