

厚生労働科学研究費 補助金

政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業)

臨床試験データベースより承認申請に資する「質」と「信頼性」を持つリアルワールドエビデンス作成可能性を検討する観察研究

令和6年度～令和7年度 総合研究報告書

研究代表者 坂東 英明

令和8(2026)年 4月

目 次

I. 総合研究報告	
臨床試験データベースより承認申請に資する「質」と「信頼性」を持つリアルワールドエビデンス作成可能性を検討する観察研究	-----1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----5
III. 添付資料：提言書	
薬事利用に資する「適合性」と「信頼性」をもつリアルワールドエビデンス作成に向けた提言	-----14

臨床試験データベースより承認申請に資する「質」と「信頼性」を持つリアルワールドエビデンス作成可能性
を検討する観察研究

研究代表者 坂東英明 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進
部部長

研究要旨

リアルワールドデータ（RWD）から得られたリアルワールドエビデンス（RWE）を利活用し薬事承認の迅速化・医療費の削減につなげる動きが活発化しているが、その「質」および「信頼性」の担保が大きな問題となる。がん薬物療法の分野において、我々は規制対応レジストリである「SCRUM-Japan Registry」を外部対照群として利活用し、切除不能 HER2 陽性大腸癌に対して薬事承認を実現した（Nakamura, Y et al., Nat med, 202）。さらに「大腸癌ランダム化比較試験の ARCAD データベース」、「SCRUM-Japan 観察研究」、「Flatiron Health 社との共同研究で作成した RWD のデータベース」を所有している。4つのデータベース（DB）のうち ARCAD DB と SCRUM-Japan Registry は薬事承認に利活用された実績をもち、また4つの DB は異なる信頼性担保のシステムを有している。

本研究では4つの DB の質と信頼性を比較検討する REALISE 研究を実施することで、薬事承認の外部対照群として利活用可能な RWE の質と信頼性を明らかにする。研究のプロセスとしてまずデータを SDTM 形式に加工し比較可能な形式にする必要があり、令和 5-6 年度に実施した（CIN 推進支援事業内で実施）。本研究内では DB 間の統計学的な比較を実施する。またそれらを担保するためのデータベース構築、データ解析についても提言としてまとめ、PMDA の「レジストリ活用相談」を通して結果評価することを目指す。さらに RWD/RWE の信頼性が薬事申請に資する水準に到達していない場合、後ろ向きに信頼性保証（手順書の整備、入力データのモニタリングなど）を実施する必要があるが、具体的な手法については明らかになっていないため、本研究でその手法を明らかにする。本研究で明らかになった手順および知見をもとに評価シートおよび RWD/RWE の薬事利用に関係する提言書を作成することを目指す。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

- 坂本泰理 国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部
トランスレーショナルリサーチ支援室・主任研究員
- 三角俊裕 国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院 医薬品開発推進部門 データサイエンス
部・部長
- 青柳吉博 国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院 医療情報部・部長
- 黒田知宏 京都大学 大学院医学研究科 教授
- 中村健一 国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院 国際開発部門・部門長
- 中村治雅 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
- 吉野孝之 国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院 医薬品開発推進部門・副院長/部門長

A. 研究目的

本研究では4つの DB の質と信頼性を比較検討する REALISE 研究を実施することで、薬事承認の外部対照群として利活用可能な RWE の質と信頼性を明らかにする。またそれらを担保するためのデータベース構築、データ解析についても提言としてまとめ、PMDA の「レジストリ活用相談」を通して結果評価することを目指す。さら

に RWD/RWE の信頼性が PMDA の求める水準に到達していない場合、後ろ向きに信頼性保証を実施する必要が想定されるが、具体的な手法については明らかになっていないため、本研究でその手法を明らかにする。本研究で明らかになった手順および知見をもとに評価シートおよび RWD/RWE の薬事利用に関係する提言書を作成することを目指す。

B. 研究方法

1. 我々が所有している「ARCAD データベース」、「SCRUM-Japan Registry」、「SCRUM-Japan 観察研究」、「Flatiron データベース」の4つのDBについて比較検討を行う（REALISE 研究: 国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認済み（2023-148））。すでに薬事承認に利活用された「ARCAD データベース」、「SCRUM-Japan Registry」と、それ以外の「SCRUM-Japan 観察研究」、「Flatiron データベース」との間のデータの「適合性」の違いを統計学的に解析し、「SCRUM-Japan 観察研究」、「Flatiron データベース」が薬事承認に利活用されたデータベースと同様の生存曲線等を描くのであれば、「適合性」があり利活用可能と仮説を立てた。データの類似性について検討を行うと併に、「SCRUM-Japan 観察研究データベース」、「Flatiron データベース」より十分な「適合性」を持ったデータを抽出するための方法論についても検討する。「Flatiron データベース」は教育を受けた Abstractor によりデータの「適合性」「信頼性」が担保されているため、通常の RWD/RWE とは異なる質のデータと考える。この点についても整理を行う。
2. 4つのDBの「信頼性」についても承認申請に利活用されたDBとそれ以外の比較検討を行い、承認申請に資する「信頼性」について検討する。具体的には薬事承認に利活用された「ARCAD データベース」、「SCRUM-Japan Registry」と、それ以外の「SCRUM-Japan 観察研究」、「Flatiron データベース」との間のデータ信頼性担保（モニタリングや監査などの実施状況）の差分を調査し、薬事で使うために追加で行う信頼性担保のプロセスを考察する。
3. REALISE 研究で明らかになった手順および知見、規制当局から出ている様々なガイダンスの整理、個人情報取扱の状況、データベースやデータ構造化の技術的進歩などを収集して、評価シートおよび RWD/RWE の薬事利用に関係する提言書を作成することを目指す。

C. 研究結果

1. 令和6年度に REALISE 研究はすでに解析可能なデータ変換が終了した。解析を現在継続している。現在の治療開発で外部対照データを使うのは希少フラクションに対する三次治療以降が中心と考えられる。今回三次治療以降に限定すると、無増悪生存期間（PFS）、生存期間（OS）が4つのデータベースで比較的類似性があり、「ARCAD データベース」「SCRUM-Japan Registry」と「SCRUM-Japan 観察研究」「Flatiron データベース」が同様の K-M curve を示していることよりデータの適合性がある可能性が示唆されたが、引き続き検討を要する。今後の解析計画として、
 - 4つのデータベースの背景データ欠測値割合の比較
 - 画像評価間隔が6-10週毎に行われている症例の割合とそのアウトカムに与える影響の検討
 - 実際に薬事で利用すると考えられる三次治療の症例に限定した背景データや画像評価間隔がPFS, OSに及ぼす影響の検討
 - SCRUM-Japan 観察研究でのデータの信頼性保証に関する手順と収集データ内容の時代的変遷について解析を行う予定である。
2. 提言書は、日本国内における RWD/RWE 活用の現状と課題を俯瞰しつつ、薬事申請に資する「適合性」および「信頼性」の評価軸を明確化するとともに、実際の薬事承認のための審査に耐えうる最低限の要件（minimum requirements）を明示するために、まず日本の現状と現在検討されている将来的な技術を体系

的に整理することを目的とした（第4章に整理案を記載）。本提言書は二部構成であり、第一部では、各国のガイダンスに基づく「適合性」と「信頼性」の要件比較（第2章）、本邦におけるレジストリ等の機構相談や薬事利用の実例整理（第3章）、事例を通じた目的別要件の考察と改善提案（第4章）を示し、さらにRWDの「適合性」および「信頼性」を評価するためのチェックリスト・評価表（第5章）を提示した。第二部では、RWD/RWEの利活用に向けた法制度整備の現状と課題（第6章）、および技術的基盤の進展と展望（第7章）を包括的に論じる。これにより、薬事利用に資するRWD/RWEの信頼性確保の現状から制度的実装、さらには技術的発展までを一貫して示し、総合的な提言書として取りまとめた。

D. 考察

RWD/RWEの薬事利用は、臨床研究とその成果の医療への実装をつなぐ新たな科学的基盤として、今後の医薬品開発および評価体系を大きく変革しうるものである。国際的にも、FDAやEMAをはじめ、各国規制当局間でガイダンスの整合調整が進展している。その実現に向けては、各国の規制当局が共通して掲げる「適合性（Relevance）」と「信頼性（Reliability）」の2つの項目を十分理解して、目的に即した（fit-for purpose）データベース・レジストリを設計・構築し、その品質を確保することが不可欠である。適合性は、研究目的に照らして対象集団・曝露・アウトカムが妥当であるかを評価する概念であり、信頼性は、データの正確性（Accuracy）、完全性（Completeness）、追跡可能性（Traceability）が確保されているかを意味する。これらは単なる技術的基準ではなく、エビデンスの信頼度を担保する基本的要件として、RWDを薬事審査や規制判断に活用する上での共通言語となっている。さらに、各国の個別ガイダンスよりも上位に位置づけられる原則的な文書であるICHにおいても、E6（R3）Annex 2が策定され、分散型試験やRWDの活用を含む多様なデータソースに対して「適合性」および「信頼性」の原則を適用することが明示された。この国際的枠組みの下、我が国においても、PMDAのレジストリ活用相談制度等を活用した早期かつ継続的な相談を通じ、データベース設計段階から品質確保に関する規制当局との合意形成を図ることが求められている。こうした取組みにより、承認申請や市販後安全性評価に耐えうる「適合性」および「信頼性」を備えたデータ活用の実現が進むことが期待される。

E. 結論

令和7年度計画通り、「薬事利用に資する「適合性」と「信頼性」をもつリアルワールドエビデンス作成に向けた提言」を作成し（添付資料）令和8年度3月に発刊した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 薬事利用に資する「適合性」と「信頼性」をもつリアルワールドエビデンス作成に向けた提言 週刊医学のあゆみ Vol. 297 No.1 2026/4/4
 - H. Bando, Y. Takeda, T. Misumi, T. Nishikawa, M. Wakabayashi, K. Yamazaki, et al., Associations between early tumor shrinkage/depth of response and survival from the ARCAD database, *JNCI Cancer Spectr* 2025 Vol. 9 Issue 3
 - K. Yamamoto, H. Bando, T. Misumi, T. Nishikawa, M. Wakabayashi, K. Yamazaki, et al., Chronological survival improvement over time with oxaliplatin-based chemotherapy plus targeted agents in metastatic colorectal cancer: An ARCAD database study *Eur J Cancer* 2025 Vol. 230 Pages 116034
2. 学会発表
 - Yamamoto K., et al., Chronological Changes in Clinical Outcomes of Standard First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy + Targeted Agents for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of the ARCAD Database ESMO Congress 2025
 - H. Bando, T. Hashimoto, et al., 115MO Comprehensive multi-omics analysis of early-onset cancer: Ins

- ights from the MONSTAR-SCREEN-2 experience, ESMO Congress 2025
- R. Yokoi, R. Yamashita, et al. 829P Transcriptomic-based prediction of therapeutic response in metastatic RAS-mutant colorectal cancer ESMO Congress 2025
- T Fujisawa, Y Nakamura, et al., Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKI) by mRNA Expression of Targeted Genes in Advanced Solid Tumors ESMO Asia 2025
- Bando H., et al., Advancing Colorectal Cancer (CRC) Research in Japan: Insights from Electronic Health Record (EHR)-Derived Data in Japan ISPOR RWE Summit 2025
- がん治療分野におけるレジストリを活用した薬事承認の経験 第121回日本精神神経学会総会
- 薬事承認に利用可能なリアルワールドデータ構築を目指した取り組み 第38回抗悪性腫瘍開発フォーラム
- 承認申請等に資する「質」と「信頼性」をもつ臨床研究データベース整備の取り組み 第10回PMDA RS研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坂東英明 他	薬事利用に資する「適合性」と「信頼性」をもつリアルワールドエビデンス作成に向けた提言	坂東英明	薬事利用に資する「適合性」と「信頼性」をもつリアルワールドエビデンス作成に向けた提言	医歯薬出版株式会社	東京	2026	Vol.297 No.1

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hideaki Bando	Associations between early tumor shrinkage/depth of response and survival from the ARCAD database,	JNCI Cancer Spectr	Vol. 9 Issue 3		2025
Kazumasa Yamamoto	Chronological survival improvement over time with oxaliplatin-based chemotherapy plus targeted agents in metastatic colorectal cancer: An ARCAD database study	Eur J Cancer	Vol. 230	Pages 116034	2025

薬事利用に資する「適合性」と「信頼性」をもつ リアルワールドエビデンス作成に向けた提言

令和8年3月24日

厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 政策科学総合研究
(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究)

令和6～令和7年度

「臨床試験データベースより承認申請に資する「質」と「信頼性」を持つリアルワールドエビデンス
作成可能性を検討する観察研究」(24AC1005)

本提言書の作成にあたり、次の先生方、日本癌治療学会の関係者、次世代医療基盤法認定事業者、ならびに厚生労働省 医薬局 医薬安全対策課の関係者より、多大なるご支援と貴重なご助言を賜りました。ここに深く感謝の意を表します。

提言作成関係者一覧（敬称略）

<筆頭著者>

坂東 英明（国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門）

<著者一覧（50音順）>

青柳 吉博（国立がん研究センター東病院 医療情報部）

安藝 理彦（富士通株式会社 クロスインダストリー事業本部 Healthy Living 事業部）

安中 良輔（日本製薬工業協会 イノベーション推進部会 健康医療データ政策グループ）

糸谷 肇祐（厚生労働省 医政局）

上野 太郎（サスメド株式会社）

大津 敦（公益財団法人がん研究会 研究本部）

大庭 幸治（東京大学大学院 情報学環・学際情報学府）

沖田 南都子（国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部）

奥居 潤（慶応義塾大学医学部）

黒田 知宏（京都大学医学部附属病院 医療情報企画部）

坂本 泰理（国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 TR 支援室）

束岡 広樹（国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 TR 支援室）

高橋 秀明（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 薬事管理室）

田島 絵里（フラットアイアンヘルス株式会社）

中村 健一（国立がん研究センター中央病院 国際開発部門）

中村 隆之（内閣府 健康・医療戦略推進事務局）

中村 治雅（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）

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 ファーマコビジランス部会

三角 俊裕（国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 データサイエンス部）

森 由希子（京都大学医学部附属病院 医療情報企画部）

吉原 博紀（厚生労働省 医政局 ※執筆時所属先）

<評価委員（50音順）>

岡本 渉（広島大学病院 がん化学療法科 がん治療センター）

深沢 直規（中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部 早期臨床開発部）

布施 望（国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 臨床研究企画部）

武藤 学（京都大学大学院 医学研究科 医学専攻内科学講座腫瘍内科学）

～目 次～

1. 総論.....	3
第一部.....	6
2. 各国のリアルワールドデータの薬事利用に求められる「適合性」と「信頼性」のまとめ	7
3. 薬事に用いた RWD/RWE の事例紹介と「適合性」と「信頼性」	23
3-①. SCRUM-Japan Registry	24
3-②. CIRCULATE-Japan における疾患レジストリ構築の試み	34
3-③. MASTER KEY Project.....	43
3-④. Remudy および Remudy-DMD の構築経緯と Regulatory Grade RWD としての活用	48
3-⑤. RWD の外部対照としての活用可能性：REALISE 研究の成果から	55
3-⑥. 海外における現状(Flatiron Health の経験)	60
4. 事例から考える目的に応じた「適合性」「信頼性」の現状と提案.....	72
4-①. 医薬品等の開発に資するデータ	73
4-②. 医薬品安全性監視に資するデータ	77
4-コラム. MID-NET®の現状と将来展望.....	83
4-③. その他の RWE（診療ガイドラインなど）に資するデータ	85
5. リアルワールドデータ保有者が利用者へ開示すべき内容の提案	91
第二部.....	100
6. RWD/RWE の利活用に向けた法的整備の現状と展望.....	101
6-①. 次世代医療基盤法の概要	102
6-コラム. NDB・次世代医療基盤法連結データの製造販売後調査への応用可能性	110
6-コラム. 医療 DX の推進について.....	113
6-②. RWD の薬事利用における個人情報の取扱いの整理.....	116
6-③. European Health Data Space (EHDS) の概要と日本の医療 DX 政策へのインパクト	122
7. RWD/RWE の利活用に向けた技術的進歩の現状と展望	131
7-①. 二次利用を見据えた病院情報システムの構築	132
7-②. 大規模言語処理の RWD/RWE の「適合性」「信頼性」担保への活用の展望	141
7-③. 大規模言語処理の RWD/RWE の「適合性」「信頼性」担保への活用の展望	144
7-④. 技術的進歩の RWD/RWE への活用	151
8. 結言.....	157
9. 用語集・Appendix.....	160

1. 総論

RWD/RWE とは、「適合性」と「信頼性」とは

坂東 英明 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 部長

米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）の定義によれば、リアルワールドデータ（Real-World Data: RWD）とは、患者の健康状態および／または医療提供に関連する情報であり、日常診療においてさまざまな情報源から収集されるデータを指す¹。これには、電子カルテ（Electronic Health Records: EHR）、医療請求データ（Claims）、製品または疾患レジストリ、その他の健康関連情報源が含まれる。一方、リアルワールドエビデンス（Real-World Evidence: RWE）は、RWD の分析を通じて得られる、医療製品の使用状況、潜在的な有効性、あるいはリスクに関する臨床的エビデンスを指す（表 1-1）。

近年、世界各国の規制当局が RWD の活用を推進しており、RWD は基礎研究、臨床開発計画、臨床試験への患者登録、規制当局への申請、製造販売後の安全性監視等、多様な分野での活用が進んでいる。医薬品開発コストの上昇、国際的な規制ガイダンスの発出、ユースケースの蓄積などを背景に、製薬・医療機器企業における RWD 利用も急速に拡大している。国際医薬品規制調和会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH）は 2025 年 11 月にコンセプトペーパーを発行し、RWD および RWE の定義、メタデータのコアリスト、医薬品の有効性に焦点を当てた規制目的での RWE/RWD 評価に関する一般原則について、ハーモナイゼーションに取り組む意向を示しており、早期のガイドラインの策定を目指している²。

RWD/RWE の代表的な活用例として、①希少疾病や分子サブタイプが稀な患者集団を対象とした臨床開発試験における応用、②製造販売後の安全性評価、③ランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial: RCT）がカバーできないエビデンスを RWD/RWE を活用して創出し、診療ガイドライン等に記載することなどが挙げられる。臨床開発試験において RCT は依然としてエビデンス創出のゴールドスタンダードであるが、対象患者数が限られる疾患領域では RCT の実施が困難な場合がある。こうした状況において、RWD を比較対照データをはじめとする様々な用途に活用することで、新薬の有効性を科学的に評価する選択肢が拡がりつつある。また、RWD 活用は開発コストの抑制、開発期間の短縮、倫理的課題の軽減にも寄与する可能性がある。

このような RWD の規制案件への活用においては、「目的適合性（fit-for-purpose）」の原則に基づき、データの「適合性（relevance）」*および「信頼性（reliability）」を慎重に評価する必要がある。この枠組みは、FDA や欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）など各国の規制当局のガイダンスにおいても共通して示されており、国際的な整合が進んでいる。たとえば、ICH が公表した E6(R3) Annex 2（2024 年 Step 2 草案）で

は、適合性とは**主要データ要素（曝露、アウトカム、共変量等）の利用可能性**と定義され、信頼性は**正確性、完全性、追跡可能性の3要素**から構成されると明記されている³。

* relevance という用語は、一般に「関連」「適切さ」「妥当性」などと訳されることが多いが、ICH E6(R3) Annex 2 (2024年 Step 2 草案)においては「適合性」という訳語が用いられている。本提言書ではこの整理を踏まえ、relevance を「適合性」と訳して用いることとする。なお、ここでいう「適合性」は、従来日本で用いられてきた「適合性調査（いわゆる信頼性調査）」の意味とは異なる。すなわち、研究目的および規制判断に照らして、当該 RWD が適切かつ意味を持つかという観点（fitness for purpose）を示す概念として用いている。

本提言書は、これらの基本概念を踏まえ、日本国内における RWD/RWE 活用の現状と課題を俯瞰しつつ、薬事申請に資する「適合性」および「信頼性」の評価軸を明確化するとともに、実際の薬事承認のための審査に耐えうる最低限の要件（minimum requirements）を明示するために、まず日本の現状と現在検討されている将来的な技術を体系的に整理することを目的とする（第4章に整理案を記載）。本提言書は二部構成であり、第一部では、**各国のガイダンスに基づく「適合性」と「信頼性」の要件比較（第2章）、本邦におけるレジストリ等の機構相談や薬事利用の実例整理（第3章）、事例を通じた目的別要件の考察と改善提案（第4章）**を示し、さらに RWD の「適合性」および「信頼性」を評価するためのチェックリスト・評価表（第5章）を提示する。第二部では、**RWD/RWE の利活用に向けた法制度整備の現状と課題（第6章）、および技術的基盤の進展と展望（第7章）**を包括的に論じる。これにより、薬事利用に資する RWD/RWE の信頼性確保の現状から制度的実装、さらには技術的發展までを一貫して示す、総合的な提言書として取りまとめる。

表 1-1. RWD および RWE の定義（FDA ガイダンスより再構成）

用語	定義
リアルワールドデータ（RWD）	日常診療で収集される、患者の健康状態や医療提供に関するデータ（例：電子カルテ、請求データ、レジストリなど）
リアルワールドエビデンス（RWE）	RWD の分析により得られる医療製品の使用状況や有効性・リスクに関する臨床的エビデンス

<文献>

1. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA’s Real–World Evidence Program. (<https://www.fda.gov/media/120060/download>)
2. International Council for Harmonisation. E23: Considerations for the Use of Real-World Evidence (RWE) to Inform Regulatory Decision Making with a focus on Effectiveness of Medicines. Endorsed 12 November 2025.

3. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Good Clinical Practice (GCP) E6 (R3) —Annex 2 (. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r3-good-clinical-practice-annex-2>)

第一部

2. 各国のリアルワールドデータの薬事利用に 求められる「適合性」と「信頼性」のまとめ

2. 各国の RWD の薬事利用に求められる「適合性」と「信頼性」のまとめ

坂東 英明 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 部長
高橋 秀明 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 臨床研究企画部
薬事管理室 室長
中村 健一 国立がん研究センター中央病院 国際開発部門長

はじめに

本項では、各国のリアルワールドデータ (Real-World Data: RWD) /リアルワールドエビデンス (Real-World Evidence: RWE) の薬事利用のガイドライン・ガイダンスを比較し、求められる「適合性」と「信頼性」を比較し、その特徴および共通項を明らかにする。

表 2-1. 各国の RWD に求められる「適合性」と「信頼性」の比較概要

項目	日本 (PMDA)	米国 (FDA)	欧州 (EMA)	ICH E6(R3) Annex 2
対象文書	「レジストリ活用の基本的考え方」・「信頼性担保のための留意点」・「RWD 信頼性 Q&A」等	RWD 関連ガイダンス群 (EHR、レジストリ、外部対照など)	Reflection Paper on RWD (2024)	E6(R3) Annex 2 Draft (2024) (※安全性評価に関する一般原則は ICH M14 により補完)
RWD の定義と前提	レジストリ・EHR 等を含む医療環境下の実データ	医療記録、請求、レジストリ等	観察研究に用いられる医療関連データ全般	医療実態下の多様なデータソース
適合性 (Relevance)	試験目的に適合する対象、曝露、アウトカム、共変量の網羅性・比較可能性の確保 (特に外部対照)・運営体制・透明性の確認	目的に応じた対象集団、曝露、アウトカムの妥当性・比較可能性 (comparability) 重視・観察期間や変数定義の一致	データの代表性と測定可能性・評価項目の利用可能性・粒度・研究目的に照らした適正性 (fit-for-purpose)	目的に合致したデータ項目の利用可能性・計画書への明記・適切な同意および倫理的適合 (安全性評価目的の RWD 活用は ICH M14 で整理)
信頼性 (Reliability)	データ品質 (正確性・完全性・追跡可能性)・手順書・記録の整備・原資料の確認可能性・システムバリデーション	正確性 (accuracy)、完全性 (completeness)、追跡可能性 (traceability)・QA/QC の明示・変数定義 (ICD-10, CPT など) の明確化と妥当性検証	データ収集過程の一貫性と完全性・出所、加工の透明性・第三者検証性 (traceability)	fit-for-purpose 原則の下、信頼性は accuracy, completeness, traceability で評価・データの由来と加工履歴の説明責任

項目	日本 (PMDA)	米国 (FDA)	欧州 (EMA)	ICH E6(R3) Annex 2
事前相談の推奨	PMDA 対面助言（医薬品レジストリ活用相談、医薬品レジストリ使用計画相談、医薬品レジストリ信頼性調査相談）の活用を強く推奨	IND/NDA/BLA 提出前の対話を推奨	科学的助言制度を通じた早期協議を強調	RWD 活用には規制当局との事前協議が望ましいと明記
試験設計との関係	試験目的に応じた RWD 活用 （例：外部対照、臨床成績、自然歴）→比較可能性・選定バイアスへの配慮が必要	外部対照研究、観察研究設計における比較可能性の確保が前提	バイアス・交絡の最小化設計が必須	Quality by Design (QbD) アプローチの適用が求められる
透明性・説明責任	レジストリの運営・財源・閲覧方針などの公表が必要	データの構造・定義の文書化、提出文書での明示が求められる	研究目的、データ定義、制限事項等の開示が期待される	研究の再現性・検証可能性を確保する設計・記録が必要

各国の通知の共通点とそれぞれの記載の特徴

共通点：

- “fit-for-purpose”の原則に基づき、研究目的に応じて RWD の適合性と信頼性を評価するという考え方はすべての規制当局に共通。
- 正確性・完全性・追跡可能性という 3 要素を基本構成とする信頼性の考え方も各国共通。
- 規制当局との事前協議の重要性、および透明性・文書化された運用の必要性が強調されている。
- 外部対照として RWD を用いる場合には、比較可能性確保 (confounding/bias minimization) が全体的な設計原則として重視されている。

それぞれの記載の特徴：

- ICH E6(R3)は、規制的に中立な立場で原則的・枠組みの議論を提供し、他機関のガイダンスの上位に位置づけられる。現時点では個別 RWD ソースへの適用ガイダンスは示しておらず、具体運用は各国規制当局の裁量に委ねられている。
- 日本 (PMDA) では、レジストリ保有者との契約・閲覧体制、事務文書・手順書の存在確認など、申請者が果たすべき実務上の義務に踏み込んで詳細に規定。
- 米国 (FDA) は、各種 RWD ソースに特化した複数のガイダンスを整備しており、データソース別の具体的評価指針が豊富。特に、レジストリ、EHR、Claims、外部対照試験などに対して、それぞれ評価観点 (variables の妥当性、欠損・バイアスの性質、記録タイミングなど) を明確に記述している点が特徴的である。
- 欧州 (EMA) は 2024 年に Reflection Paper を公表したが、これは将来的な正式ガイダンス策定に向けた原則整理の段階にある。実運用面では、ENCePP ガイドラインやレジストリベース研究のガイダンスなどとの整合的運用が期待されており、段階的な制度整備の過程にあるといえる。

表 2-1 に、各国規制当局が RWD の薬事利用に際して求めている「適合性」および「信頼性」の考え方を整理した。以下では、本表を参照しつつ、各規制圏における背景や具体的な考え方について、発出文書ごとに詳述する。

2-①. 本邦における各種通知のまとめ（レジストリを中心に）

本邦では、日本再興戦略改訂 2015 において、新たな臨床開発の手法の構築を進めることにより、国内開発を促進するため、疾患登録システムの構築等を行い、疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備をするクリニカル・イノベーション・ネットワーク（以下「CIN」という。）の構築を進める旨が決定された。それ以降、個々の疾患レジストリの構築や CIN の推進にあたり検討すべき事項の整備が進められ、レジストリを活用する産学協同の研究開発等の支援が行われ、希少がん、精神・神経疾患、小児慢性疾患、指定難病などに対して様々なレジストリが構築された。特にがん領域では、希少分子サブタイプ、希少がん、小児がんを対象とした複数のレジストリが開発された。また、規制当局からの様々な文書の発出や、相談窓口の設置により、これらレジストリの利活用が積極的に進められている。

規制当局からは 2021 年 3 月に「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」¹、「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」²と 2022 年 9 月に「信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集（Q & A）」³、2025 年 3 月に「外部対照試験に関する留意事項」⁴が発出されている。これらについて「適合性」と「信頼性」に関係するところを中心に要約する。

1. Relevance（適合性）

RWD の適合性（relevance）は、「対象製品の有効性・安全性評価において、研究目的や評価変数に照らして、当該データが目的に適うか否か」という観点から判断される。

- **臨床開発目的との整合性**¹

RWD が用いられる目的に応じて、評価対象とする集団・曝露・アウトカムの情報が十分に含まれていることが必要である。特に、外部対照や臨床成績として用いる場合、レジストリの設計や収集項目が、試験計画書に基づく定義と同様であることが求められる。

- **比較可能性の確保**⁴

外部対照群として RWD を用いる場合、観察期間、評価時点、選択基準、併用療法、アウトカム定義などが治療群と同様である等、比較可能性について十分に説明する必要がある。これにより交絡の最小化と因果推論の妥当性が担保される。

- **データベース（レジストリ）構造の透明性**¹

利用する RWD がどのような対象集団、目的、資金源、運営体制により構築・管理されているかについて明確な情報開示が求められる。特に利益相反、データ利用範囲、再識別可能性等に関する方針が定められている必要がある。

2. Reliability (信頼性)

信頼性 (reliability) は、データの**正確性 (accuracy)**、**完全性 (completeness)**、**一貫性**および**追跡可能性 (traceability)**に基づいて評価される。

- **品質管理の実施状況の確認²**

レジストリ保有者によるデータ入力・保守・改訂・検証に関する業務手順および記録が明示されており、利用者がこれを契約に基づき確認・取得できる体制が求められる。これにより、解析に用いるデータの由来と加工履歴の明示が可能となる。

- **電子的記録とシステムバリデーション²**

電子的に収集・保存された RWD に関しては、「医薬品の臨床試験の実施の基準」(Good Clinical Practice: GCP)・「医薬品等の製造販売後安全管理の基準」(Good Vigilance Practice: GVP)と整合するシステムバリデーション、電磁的記録の真正性・保存性・見読性の確保が必要であり、該当する厚生労働省通知*の遵守が求められる。

*「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」
(平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知)

- **原資料との対応³**

審査過程や適合性調査において、データの元情報 (原資料) にアクセス可能である必要がある。原資料の保存状態、アクセス制限、匿名化処理*などについても明確にされていることが望まれる。

*本文中の「匿名化処理」とは、旧来「匿名化」と呼ばれていた、現在の「仮名化」に相当する概念を指す。個人情報保護法に基づく「匿名加工情報」は、処理方法の開示や加工結果の再現性を示すことが法律上禁止されており、本資料における「匿名化処理」という表現は、法的に定義された「匿名加工情報」を意味するものではない点に留意されたい。

- **手順の事前定義と記録保存³**

統計解析計画およびデータクリーニング手順等は事前に定義されており、それに則った記録が保存されている必要がある。レジストリの運営・解析において追加的対応を行った場合、その記録と根拠が適切に示される必要がある。

3. 契約・閲覧体制の整備³

申請者は、レジストリ保有者と秘密保持、データ提供、記録保存、照会・再解析への対応等を含む契約を締結し、信頼性を確認するために必要な閲覧・説明を可能とする体制を構築すること。

4. PMDA 相談の推奨^{1,4}

適合性の判断にあたっては、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) との対面助言等を通じて、データ選定や研究計画の適切性について事前に協議することが推奨されている。特に後向きデータや

品質管理手順が不明確なレジストリを用いる場合には、PMDA と事前に協議を行い、信頼性評価の方針を共有しておくことが望ましい。

レジストリデータの薬事活用に関しては、適合性および信頼性の確保に向けた体制構築のため、PMDA が提供する以下の3種類の相談窓口を活用することが推奨されている。レジストリの構築段階・将来的な活用を見据えた一般的留意事項は「**医薬品レジストリ活用相談**」、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を相談する「**医薬品レジストリ使用計画相談**」、具体的な利活用事例が定まった段階では信頼性担保の具体的な手順等を相談する「**医薬品レジストリ信頼性調査相談**」が利用可能である。

- **医薬品レジストリ活用相談⁵**

レジストリの構築段階又は構築後において、当該レジストリが薬事申請等への活用を視野に入れている場合に、将来的な活用を見据えた一般的留意事項（例：収集項目の選定、文書化、品質管理体制、追跡可能性の確保等）について相談する場である。信頼性・適合性を担保する観点から、早期の段階でレジストリの設計や運用体制を整備するために有用である。

- **医薬品レジストリ使用計画相談⁶**

承認申請又は再審査申請において、特定の品目の有効性及び安全性の評価に当たり、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を相談するもの。レジストリを構築済み又はレジストリ構築を計画中は問わない。

- **医薬品レジストリ信頼性調査相談⁷**

実際に特定のレジストリを薬事申請に用いる予定がある場合に、当該レジストリの信頼性に関する事項について PMDA と事前に協議する場である。具体的には、業務手順書の整備状況、データの取得・保管・抽出の実施体制、原資料へのアクセス、電磁的記録の信頼性確保等について協議し、信頼性調査の対象とするか否かを判断する目的がある。

これらの相談は、レジストリを用いた薬事申請における成功の鍵を握る重要なステップであり、適合性および信頼性の観点からも、設計段階および活用段階の双方で早期の対話が推奨される。具体的には、レジストリの設計・構築を始めた早い段階で「**医薬品レジストリ活用相談**」、利活用の具体例が決まった段階で「**医薬品レジストリ使用計画相談**」が想定される（治験本体の相談と同時に行うこともあり）。そしてこれらのプロセスの中で信頼性担保について相談したい場合は、「**医薬品レジストリ信頼性調査相談**」を活用する。

<参考文献>

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課, 「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」について, 薬生薬審発 0323 第 1 号, 薬生機審発 0323 第 1 号, 2021 年 3 月 23 日.
2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課, 「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」について, 薬生薬審発 0323 第 2 号, 薬生機審発 0323 第 2 号, 2021 年 3 月 23 日.
3. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請, 再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A), 2022 年 9 月 14 日.
4. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 外部対照試験に関する留意事項, 2025 年 3 月 24 日.
5. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA), 医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談, (<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html>)
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA), 医薬品レジストリ使用計画相談, (<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0007.html>)
7. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA), 医薬品/再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談, (<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0102.html>)

2-②. 諸外国における各種通知のまとめ (FDA、EMA、ICH)

米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA)

米国においては、2016年の21st Century Cures Actに基づき、FDAはReal-World Evidence (RWE) プログラムを創設し、RWD/RWEの薬事利用に関する一連のガイダンスを発出している。ここでは特に、「適合性 (Relevance)」と「信頼性 (Reliability)」の観点から、FDAの考え方を以下に要約する。

1. 適合性 (Relevance)

FDAは、RWDの適合性について、「当該の研究目的や評価項目 (exposures, outcomes, covariates) を適切に反映できるか」という視点から評価することを強調している。以下の具体的な要素が考慮される：

- **研究目的との整合性**
使用するRWDソースが、当該医薬品の有効性又は安全性の評価において、適切な患者集団、治療曝露、アウトカム指標の情報を含んでいるか確認する必要がある^{1,2}。
- **試験設計における比較可能性の確保**
外部対照試験を設計する場合、外部対照群 (external control group) と介入群との間で、患者選定基準、曝露の定義、アウトカム評価方法・頻度が類似していることが重要である³。
- **レジストリやEHR等の特性に応じた活用判断**
使用するデータベースの構造や情報の粒度 (例：診療記録の詳細度) を踏まえ、当該RWDが研究目的に照らして適切であるかを事前に評価することが推奨されている²。
特に、電子カルテ (Electronic Health Record: EHR) と医療請求データ (Claims) では、得られる情報の性質や限界が異なる点に留意が必要である。EHRは臨床的詳細に優れる一方で、欠測が多く標準化に課題があり、Claimsは構造化されているが、臨床文脈に乏しい傾向がある。これらの特性を理解し、研究目的に応じた適切なデータソースの選択や補完的活用が求められる。
- **サンプルサイズと代表性**
対象患者の規模が十分であり、かつ一部の集団に偏っておらず (重症例又は軽症例に偏っていないか等)、実臨床での医薬品の使用状況を適切に代表しているかも、適合性の一部とされる。

2. 信頼性 (Reliability)

FDAは、RWDの信頼性を確保するために、以下の3つの構成要素を明示している²：

① 正確性 (Accuracy)

データが誤りなく記録され、必要な確からしさを担保していること。

・レジストリにおいては、システムが設計通りに機能し、記録・更新が一貫して行われていること（system validation）が重視される³。

・EHRやClaimsにおいては、変数の性質やエラーの可能性に応じて、曝露・アウトカム・共変量の定義に沿ったvalidationの程度を設定し、分析目的に照らした精度を担保することが求められる²。

② 完全性（Completeness）

評価対象となる変数（exposures, outcomes, confounders）が網羅的に記録されており、欠損が分析結果に重大な影響を与えないこと。

③ 追跡可能性（Traceability）

データの由来や加工プロセスが明確であり、電子記録上に監査可能な形で保存されていること。これには、電子ソース（eSource）原則への準拠も含まれる⁵。

● 変数の定義と検証

EHR等のデータを用いる場合には、患者選択、曝露、アウトカムについて取り扱い上の定義に基づいてデータが収集されるが、当該定義の妥当性について検証しておく必要がある²。

たとえばICD-10コード（疾患分類）、CPTコード（処置）、NDCコード（薬剤）などにより変数を一貫して定義し、これらの定義が研究目的に即しているかを事前に明示する必要がある。これらの定義は文献や既存研究等に基づき設定したうえで、実際に用いるデータに即して妥当性を検証することが望ましい。

● **品質保証（Quality Assurance: QA）/品質管理（Quality Control: QC）体制の明示**
データの収集、加工、変換の各段階において、品質保証・品質管理の体制を整備し、プロトコル上に明示することが求められる。

● レジストリ設計時の留意点

レジストリは多目的に構築されるため、研究目的に必要な項目が欠測していることもある。そのため、欠測や制約が研究に与える影響を事前に把握し、解析や解釈の中で適切に説明することが重要である。設計段階で完全性を保証することは難しいが、「不足を把握し、どう補うか」をあらかじめ計画する姿勢が求められる¹。

3. その他：規制当局との事前対話と提出時の注意

● 提出書類への明示的な記載

IND（治験薬申請）/NDA（新薬承認申請）/BLA（生物学的製剤承認申請）提出時には、カバーレター等において「RWD/RWEを使用していること」「その目的」「使用するデータソースの種類」「研究デザイン」等を明記することが推奨されている⁴。

● 事前相談の活用

研究開始前にRWD/RWEの活用方法について相談することが望ましいと述べてい

る。ただし、研究計画書や SAP を提出する義務を課しているわけではなく、実務的には End-of-Phase meeting や pre-NDA/BLA meeting で活用計画を共有し、当局のフィードバックを得ることが推奨される⁴。

<参考文献>

1. Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. December 2023.
2. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products. July 2024.
3. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products. February 2023.
4. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products. September 2022.
5. Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations Guidance for Industry. July 2018.

欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA)

EMA は、2024 年に発出したリフレクションペーパー「Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence for regulatory purposes (EMA/CHMP/150527/2024)」¹において、RWD を用いた非介入研究 (non-interventional studies, NIS) から RWE を生成し、医薬品の規制判断に活用する際の基本的な考え方を提示している。本リフレクションペーパーは、特に RWD の「適合性 (relevance)」および「信頼性 (reliability)」という観点を中心に、規制目的での利用における基準を示している。

なお、Reflection Paper は全体方針を示す文書であり、実務面では「Guidance on registry-based studies」²や欧州医薬疫学・薬剤疫学センターネットワーク (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: ENCePP) の各種ガイドライン^{3,4}、さらに「Data Standardisation Strategy」⁵などの補足文書をあわせて参照することが推奨される。

1. Relevance (適合性)

RWD の relevance は、データが研究目的に対して適切かつ有用であることを判断するための要素である。以下の観点が強調されている。

- **研究目的との整合性 (Fit-for-purpose)**

RWD が対象とする臨床的疑問や規制上の意思決定課題に対し、明確な関連性を有することが必要である。すなわち、RWD は評価対象の曝露、アウトカム、共変量

等を的確に捉えるものでなければならない¹。加えて、ENCePP Guide では、記述的研究と因果推論研究の目的の違いに応じた適切な研究設計が必要とされており、目的の明確化が適合性の前提となる³。

- **対象集団の代表性 (Representativeness of the population)**

データベースの患者集団が、評価対象製品の使用実態または規制上の対象とする母集団を適切に代表していることが求められる。選択バイアスを排除するための明確な適格・除外基準も重要となる¹。また、Guidance on registry-based studies では、レジストリ設計の初期段階における代表性評価の必要性が明示されている²。

- **アウトカム・共変量の利用可能性と情報の粒度**

主たるエンドポイントおよび交絡因子などの変数が、研究計画において十分に定義され、かつデータベース上で取得可能である必要がある。必要に応じて、補足的なデータソース（例：EHR、患者報告アウトカム等）とのリンケージも考慮される¹。さらに、ENCePP Checklist では、アウトカム変数の取扱い上の定義やコード体系の明記が推奨されている⁴。

- **適時性と更新頻度 (Timeliness)**

データが最新のものであり、観察対象期間における臨床慣行や製品使用状況を反映していることが望ましい¹。これはレジストリ設計の更新頻度や遅延期間 (lag time) に関する管理体制と関係し、EMA は Data Standardisation Strategy の中でも「データ更新・標準化」の重要性を強調している⁵。

2. Reliability (信頼性)

Reliability は、RWD の品質が規制目的での利用に耐えうる水準にあるかを判断するための重要な要素であり、以下の観点に基づいて評価される。

- **データ品質 (Data quality and integrity)**

データは正確であり、矛盾や欠損が最小限に抑えられている必要がある。データ取得・保存・抽出における全プロセスの透明性と一貫性が求められる¹。加えて、ENCePP Methodological Guide では、データベースの特性（一次 vs 二次利用、収集頻度、検証実績）を含めた品質評価が必要とされる³。

- **データのトレーサビリティ (Traceability and provenance)**

データの出所および加工履歴が明確であり、第三者による検証が可能な構造となっていることが要求される。ソースデータと解析対象データセットの整合性が保証されなければならない¹。

- **データ収集と記録の標準化**

データ収集に用いられる手法、フォーマット、タイミングが適切に標準化されていること。例えば、レジストリや電子カルテの入力様式が統一されていることが望まれる。EMA は「Data Standardisation Strategy」において、CDISC/HL7 など国際標準への準拠を推奨している⁵。

- **品質管理手順 (Quality Assurance / Quality Control)**

データ収集および管理プロセスにおいて、前向き・継続的な品質保証 (QA) および品質管理 (QC) が実施されていること。例としては、データ入力時のロジカルチェック、モニタリング、再抽出による整合性確認が挙げられる。Guidance on registry-based studies では、QA/QC 体制を研究開始前に確立しておくことの重要性が明記されている²。

3. その他の規制的留意点

- **研究計画の事前評価 (Protocol transparency and regulatory interaction)**

RWD を用いた非介入研究が規制提出に用いられる場合、EMA との事前協議 (scientific advice) を通じて研究目的、デザイン、データソース、統計解析手法の適切性について合意を得ることが推奨されている¹。この過程では ENCePP Checklist の使用が想定され、プロトコルの構造的完全性を担保する枠組みとされている⁴。

- **データのリンクおよび補完的使用 (Data linkage and enrichment)**

単一の RWD ソースでは不十分な場合、補完的データソースとの統合 (例：死亡情報の国家統計とのリンク) やデータ要素の標準化・調和 (harmonization) により、適合性および信頼性の向上が図られるべきである¹。また、ENCePP Guide でもデータ統合時のバイアスの可能性とその検討・調整方法が強調されている³。

<参考文献>

1. European Medicines Agency. Reflection paper on use of real – world data in non – interventional studies to generate real – world evidence for regulatory purposes (EMA/CHMP/150527/2024) . April 2024.
Available at:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-real-world-data-noninterventional-studies-generate-real-world-evidence_en.pdf
2. EMA. Guidance on registry – based studies. EMA/763513/2019. Feb 2021.
3. ENCePP. Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. Revision 11. 2023.
4. ENCePP. Checklist for Study Protocols. Revision 4. 2018.
5. EMA. Data Standardisation Strategy 2020 – 2025.

ICH (E6(R3) Annex 2, Draft, 2024)

国際医薬品規制調和会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) E6(R3) Annex 2 では、分散化要素、プラグマティック要素、Real-World Data (RWD) など多様な試験設計・データソースの利用が広がる中で、Good Clinical Practice (GCP) の適切かつ目的に応じた適用の必要性を強調している。特に「fit-for-purpose」という観点から、RWD の利用に関する適合

性 (relevance) および信頼性 (reliability) が明確に定義されている¹。ICH E6(R3) Annex 2 は、各国の個別ガイダンスよりも上位に位置づけられる原則的な文書である。

1. Relevance (適合性)

RWD の relevance とは、臨床試験における評価項目 (例: 曝露、アウトカム、共変量) に対して、当該データソースが十分な情報を提供できるかを指す。

- **利用目的に対する整合性の評価**
「特定の試験目的において、当該 RWD が必要なデータ要素 (曝露、アウトカム、共変量など) を含み、試験手法と整合する形で分析可能であるかどうか」が判断基準とされる。
- **デザインとの整合性と実施可能性**
試験計画書において、RWD を含む各データソースの使用目的、実施可能性、および科学的根拠が説明されている必要がある。また、情報のバラツキ (variability) を想定した上で設計上の工夫を講じるべきとされている。
- **倫理的・法的観点の適合性**
RWD の使用には、適切な同意または許可の取得が必要であり、地域の規制要件に適合していることが求められる。

2. Reliability (信頼性)

RWD の reliability は、データの**正確性 (accuracy)**、**完全性 (completeness)**、および**追跡可能性 (traceability)** という三要素によって構成されると明記されている。

- **正確性と一貫性 (Accuracy and Consistency)**
データが正確に記録・転記され、異なるソース間で整合性があることが求められる。異なる施設やシステムで取得されたデータについては、用語・コード体系の標準化の有無が考慮されるべきである。
- **完全性 (Completeness)**
欠測データや評価項目の記録不足が分析に及ぼす影響を最小限に抑えるようなデータ設計および統計解析上の対策が求められる。中間イベントの記録漏れも考慮すべきリスクとされる。
- **追跡可能性 (Traceability)**
RWD の出所および加工履歴が明示的にトレース可能である必要がある。第三者がデータを所有する場合は、規制当局が原データにアクセスできるよう合意等により保証される必要がある。
- **データリンクの品質と安全性**
EHR とレセプト、死亡統計など複数データソースのリンクを行う場合は、個人のマッチング精度とプライバシー保護に十分配慮する必要がある。

3. その他の補足事項

- **Quality by Design (QbD) アプローチの明記**

Annex 2 全体を通じて、RWD 利用を含む臨床試験では、「目的に適合したデザイン (fit-for-purpose) 」を前提とした Quality by Design の適用が求められている。

- **規制当局との早期対話の重要性**

複雑な設計要素や RWD を用いる試験については、早期に規制当局と協議し、適切性や実施上のリスクについて合意形成することが推奨されている。

ICH (M14 : 安全性評価における RWD 活用の一般原則)

ICH M14 は、医薬品 (医薬品、ワクチン、その他バイオ製品) の市販後安全性評価を目的として、RWD を用いた観察研究 (非介入の薬剤疫学研究) を計画・デザイン・解析する際の国際的な一般原則を示すガイドラインである²。薬剤疫学研究は従来から安全性シグナルの検出・特性化・評価に重要な役割を担ってきた一方、近年は規制目的での利活用が拡大し、各国・各団体で指針が整備されつつある。ICH M14 は、こうした状況を踏まえ、fit-for-purpose の観点からデータの relevance (適合性) と reliability (信頼性) を確保しつつ、プロトコル/報告書の作成と規制当局審査の効率化・整合化を図るための高位のベストプラクティスを提示している。

1. Relevance (適合性)

- 安全性上の評価課題 (研究疑問) に対し、当該 RWD が曝露・アウトカム・交絡因子を十分に捉え得るかを、データ要素・測定可能性・観察期間等の観点から説明する。
- データソースの特性 (医療提供体制、収集目的、更新頻度等) に照らし、結果解釈や一般化可能性に影響する制約 (リミテーション) を事前に整理する。

2. Reliability (信頼性)

- データの出所 (provenance) と加工履歴、品質管理 (QC/QA)、監査可能性 (traceability) を担保し、解析対象データセットがどのように生成されたかを説明可能とする。
- アウトカムや曝露等の定義について、コード体系・アルゴリズム・妥当性検証 (可能な範囲で) を含め、正確性・完全性・一貫性の根拠を提示する。

<参考文献>

1. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Guideline: Good Clinical Practice (GCP) E6 (R3) – Annex 2. Draft endorsed 6 November 2024. Available from: ICH.org
2. ICH. M14 Guideline on general principles on plan, design and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real – world data for safety assessment of medicines (Final Version) . Adopted on 04 September 2025.

3. 薬事に用いた RWD/RWE の事例紹介と 「適合性」と「信頼性」

3-①. SCRUM-Japan Registry

坂本 泰理 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門
医薬品開発推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室 主任研究員

1 SCRUM-Japan Registry とは

SCRUM-Japan および SCRUM-Japan 関連研究は、がん患者を対象に実施する各種遺伝子パネル検査結果およびカルテ情報を原資料とした臨床情報を多施設から集約・統合し癌治療開発につなげていく大規模がんゲノムスクリーニングプロジェクトである。また、SCRUM-Japan および SCRUM-Japan 関連研究のスクリーニング基盤のもとで、遺伝子異常その他に基づく希少なサブタイプに対して標的治療薬の有効性をみる医師主導治験が多数行われている。希少なサブタイプを対象とする治験では十分な症例を確保することが難しくランダム化比較試験を実施することは困難であることから単アームでの評価が行われるケースが多い。その為、より正しく有効性評価を行うために、コントロールデータとしてのリアルワールドデータ（RWD）利用が望まれる。そのような背景から 2017 年に SCRUM-Japan 呼吸器内科グループの LC-SCRUM データを用いて利活用の可能性についての検証が行われたが、治療情報や画像診断情報などの不足や Immortal Time Bias（不死時間バイアス）などの問題点が明確となりコントロールデータとしての利活用が困難であることが分かった。そこで、治験コントロールデータなど薬事利用が可能となる信頼性を確保した「規制対応レジストリ」データを構築することを目的として、2017 年に SCRUM-Japan Registry が開始された。SCRUM-Japan Registry では、近い将来、新薬承認申請が見込まれる遺伝子異常を認める症例を対象として、薬事承認に必要な薬剤治療効果などの情報を集積すると共に、開始当初は疾患レジストリを用いた承認申請に対するガイドラインや相談の枠組みのない中、各種業務の手順の検討と作成や、データの信頼性や品質担保を行いながら、規制対応レジストリデータの構築を行ってきた。

2 SCRUM-Japan Registry の特徴

SCRUM-Japan Registry は、上記の通り規制対応レジストリデータ構築を目的としていることから以下の対応を行っている。

同意取得	SCRUM-Japan Registry として新たにプロトコールを立ち上げ、SCRUM-Japan や SCRUM-Japan 関連研究にて特定の遺伝子異常が検出された症例を対象に、収集されたデータが医薬品開発を目的に承認申請を行う企業や、医学研究目的として別研究へ利用・提供されることを含めた個別の患者同意を取得し登録している。
収集情報	治療評価の間隔を一定に保つために、登録後は実臨床で行った標準治療に対して、一般的な治験画像評価に合わせ各治療レジメン開始前 6

	週以内の CT scan による画像評価および、レジメン開始後 6-10 週毎に画像評価を前向きに実施することを規定している。
データ入力	データ入力はトレーニングを受けたローカルデータマネージャー（治験施設支援機関（Site Management Organization: SMO）から派遣）を中心に行っている。ただし、一部の施設では SMO の受け入れ制限などや、対応手続きの省略を図るため、施設の治験コーディネーター（Clinical Research Coordinator: CRC）がデータ入力を担当している。入力されたデータはデータセンターにてデータクリーニング（ロジカルチェック、マニュアルチェック）を実施している。
モニタリング	年に 1 回の中央モニタリングを実施している。 利用者との相談の上、必要に応じてオンサイトモニタリングを実施している。
監査	年に 1 回の研究事務局及び参加医療機関（毎年 1-2 施設を選定）への監査を実施している。
参加医療機関との契約	症例登録およびデータ提供、モニタリングや監査の実施のための記録閲覧、秘密保持、登録費などについて参加医療機関と契約を交わしている。

3 医薬品レジストリ活用相談の経験

2019 年 6 月に医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA）にて SCRUM-Japan Registry 関係者及び製薬企業数社が参加した医薬品レジストリ活用相談が実施され、下記の点について相談・議論を行った。

※ 当時、レジストリ信頼性調査相談などの枠組みがなく、厚労省（新薬審査第五部、信頼性調査）と必要事項を協議して進めていた。

	当日の議論	機構意見
1	レトロスペクティブに収集したデータの取り扱いについて	プロスペクティブに収集するデータと同程度の管理が行われるのであればデータ品質管理手順について異論はない。評価項目となる可能性のあるデータをレトロスペクティブに収集することについては審査部と相談の上、明らかにし、問題が無いか確認する必要がある。
2	手順書発効前に収集されたデータの品質管理について	手順書の発効前に研究開始されているが、それ以前のデータにおいて手順書に基づかない品質管理を行っている場合、承認申請に利用できる品質のデータであるか検討が必要となり、該当するデータの品質管理については、レジストリ信頼性調査相談において確認する。

		<p>※SCRUM-Japan Registry 側は発行以前も同じ手順にて実施されていることを伝えている。</p> <p>尚、レジストリ信頼性調査相談は実施されておらず、後述の利活用事例については、該当医薬品の適合性調査の際に、レジストリの信頼性の確認が行われた。</p>
3	実施医療機関およびレジストリ保有者における記録の保存について	<p>本研究で得られたデータを医薬品の承認申請にあたって評価資料として提出する場合、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第43条の申請資料の信頼性の基準を遵守する必要がある、当該基準では根拠資料を「承認を与える又は与えない旨の処分の日」まで保存することが求められている。評価資料とする予定であれば、記録の廃棄により評価資料として採用できないリスクを避けるために現時点では実施医療機関との間で信頼性の基準を遵守出来るような適切な時期まで根拠資料を保管できるように取り決めを行うことを勧める。</p>
4	原資料の作成について	<p>原資料を帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性が保持されるよう適切に作成し、保存するよう留意すること。</p>
5	実施医療機関における規制当局担当者の根拠資料の閲覧可能性について	<p>本研究から得られたデータを海外当局への承認申請にも利用することを想定するのであれば、海外規制当局による閲覧も考慮しておく必要がある。同意説明文書の閲覧する可能性がある担当者の記載について「承認申請を行う企業やPMDA等の担当部門等の担当者」という文言では不十分である可能性があるため、海外当局担当者が閲覧する可能性を説明文書に組み込む必要性について確認し対応することを推奨する。</p>
6	モニタリングについて	<p>モニタリング計画は現時点で特段懸念される点は見受けられないが、その実施状況についてはレジストリ信頼性調査相談において確認する。</p>
7	症例報告書（Case Report Form: CRF）の入力・修正権限について	<p>実施医療機関外のレジストリ保有者側の担当者がCRFへの入力や修正を行う権限や手順はないことを確認したい。</p> <p>※SCRUM-Japan Registry 側は権限や手順はないことを伝えている。</p>

8	電子的データ収集システム (Electronic Data Capture: EDC) のバリデーションについて	EDC 利用に際して、研究固有の設定内容に関するバリデーション (ユーザー受け入れテスト (user acceptance test : UAT)) を実施しているか確認したい。 ※SCRUM-Japan Registry は実施している旨を回答している。
---	--	---

4 SCRUM-Japan Registry の利活用事例

SCRUM-Japan Registry の活用事例として TRIUMPH 試験におけるコントロールデータの活用が挙げられる。TRIUMPH 試験は、HER2 陽性・RAS 野生型大腸がんを対象とした医師主導治験であり、SCRUM-Japan Registry では TRIUMPH 試験のカットオフに合わせ、それまでに登録されている症例の内、本試験の適格基準である HER2 陽性かつ RAS 野生型と診断された症例 14 例を対象としてデータを用いられた。結果として対象治療の奏功評価が可能であった 13 例において奏功例はなかったことが TRIUMPH 試験の総括報告書に記された。

本事例における申請前から、適合性調査までの期間における SCRUM-Japan Registry としたの対応を以下に記す。

4.1 事前相談

申請の約 1 か月前に製造販売業者が行った PMDA 審査予定事前面談に同席し、レジストリデータの利用に際し、適合性調査 (オンライン) における調査対象の確認、申請時に提出すべき資料等を確認した。その際、SCRUM-Japan Registry における根拠資料の目録提出と調査前の概要説明を求められている。

4.2 目録の提出

PMDA より、適合性調査時に根拠資料を確認する際には SCRUM-Japan Registry に関する資料詳細目録を用いて行う為、留意点通知を参考に検討された目録の作成要望があった。また、レジストリ利活用は当時新しい試みであり、SCRUM-Japan Registry の詳細を早い時期に入手したいとの理由から調査直前提出資料に相当する資料として申請後できるだけ早期に提出して欲しいとの要望があった。目録に含めた項目は下記の通りである。

1	各契約・委嘱に関する記録	レジストリ保有者と承認申請を行う製造販売業者との契約書
2	情報源 (医療機関) に関する記録	抽出されたレジストリ群データの情報源 (研究機関) とレジストリ保有者との契約書
3	研究計画書等	研究計画書
		説明同意文書 モデル版

4	モニタリングに関する記録	モニタリング報告書
		モニタリング手順書
5	監査に関する記録	監査手順書
		監査計画書
		監査報告書
6	データマネジメントに関する記録	データマネジメント業務に関する記録
		EDC構築に関する記録
		EDCバリデーションに関する記録
		EDCユーザアカウントに関する記録（トレーニング記録を含む）
		データの品質管理に関する記録
		データ固定に関する記録
7	治験成績に関する記録（症例報告書等）	症例報告書の変更または修正の手引き
		署名済み症例報告書
		抽出した症例の Raw Data
		レジストリ群 症例の抽出条件を示す文書
		レジストリ群の症例検討を行った記録
8	標準業務手順書	レジストリ研究に関する手順書

4.3 適合性調査開始前、事前説明

PMDA より、適合性調査時には留意点通知に基づき改めて説明をしてもらう必要があることから、SCRUM-Japan Registry における組織体制やデータ取得方法、データフロー、品質管理、品質保証の手順等についての内容をまとめた資料の作成および説明の要望があった。その為、SCRUM-Japan Registry の概要について適合性調査前に以下の内容について事前説明を行っている。

	項目	説明内容
1	組織体制について	SCRUM-Japan Registry における事務局およびデータセンターと監査機関および業務委託業者との体制図の提示と説明。業務委託に関する委託業務内容と委託先の提示と説明。
2	QC・QA について	データ入力、Data Management、Quality Control for study（モニタリング統括管理、オンサイトモニタリング、中央モニタリング）、症例データ出力、解析担当者への提供、監査のそれぞれの業務に対する役割分担とそれぞれの実施機関の提示と説明。

		合わせてデータ入力、データクリーニング、データの作成・確認、モニタリング（中央、オンサイト）、監査について、実施内容の説明。
3	信頼性保証について	原資料から EDC、EDC からデータ提供までの流れを示した図を提示。原資料であるカルテから EDC への入力内容の確認はオンサイトモニタリングによるものであること、EDC へ入力されたデータの整合性確認等は中央モニタリングやデータクリーニングにて確認されていることを説明。
4	データクリーニングについて	データの入力からデータのクリーニング、データロック、データ抽出までのフロー図を提示。どのような流れでデータクリーニングを行いデータ固定からデータ抽出を行ったかを説明。
5	中央モニタリング、オンサイトモニタリングの詳細	中央モニタリングおよびオンサイトモニタリング実施のタイミングとデータクリーニングとの関連を示したフロー図の提示と説明。 合わせて中央モニタリングとオンサイトモニタリングの実施フロー図を提示し、実施内容を説明。
6	監査について	監査の実施条件および監査内容について説明。
7	症例抽出について	症例抽出の流れを示したスライドを用い、データ抽出手順を説明。合わせて最終的な解析対象症例がその過程でどのように絞られたか、詳細を説明。
8	統計解析について	統計解析担当者へ SCRUM-Japan Registry からデータ提供された後の解析フローを示したスライドを提示と説明。

4.4 事前調査質問事項（書面調査）

適合性調査前に書面調査として、4.3 で実施された事前説明および提出資料などをもとに問い合わせがあった。問い合わせ内容としては症例抽出時の信頼性や正当性の確認を目的とした CRF 内の項目確認や CRF 外データの使用状況の提示であった。また、SCRUM-Japan Registry では、EDC の切り替えが行われていたことから、旧 EDC からの移行に伴うデータの整合性や監査証跡、インシデントによるデータへの影響の有無に関する確認、ならびに使用データのデータロックに関するステータスの確認と説明が求められた。それに対して SCRUM-Japan Registry では、下表のように説明資料や根拠資料、それに対する説明文を提出した。

カテゴリー	要求事項	対応
データ抽出と CRF の対応	抽出条件と CRF 項目の対応関係の説明、およびその根拠資料の提示	対象症例の抽出時に条件として含まれる外部データ（検査結果データ）と、そのデータの中のどの部分であるかを提示した。
CRF 外データの使用	CRF 以外のデータを用いた場合、そのデータの根拠や該当症例の特定	検査結果ファイルの ID との対応表を提出した。
旧 EDC に関する事項	旧 EDC で登録されたデータの症例・項目の特定、監査証跡の提示と ERES 指針への準拠状況の説明	ユーザアクセスの管理は ID/パスワードが設定され、データ入力・変更を始め、システム上でユーザーが行った作業が自動で監査証跡として記録される旨を説明した。
システム移行に関する問題点	移行時の監査証跡未移行やロック作業の未実施による影響の有無、該当症例や項目、検証記録の提示	調査当日、実際の監査証跡データを提示した。
インシデントによるデータへの影響	新 EDC で発生したエディットチェック機能の不備によるデータ残存の可能性とその影響の説明	EDC のエディットチェックにて非表示となった場合、もともと該当の項目にデータが入力されていた場合、データから削除されるべきであるが、データが残ってしまう問題に対して、解析用データを作成する際にプログラムにて除外している旨を説明した。
UAT（ユーザー受け入れテスト）	旧 EDC の UAT 実施の有無、その記録（計画・実施内容）の提示	UAT の実施記録を提出した。
データステータス	Locked でない症例が存在する理由と抽出対象との関連の提示	データクリーニング後、本来 Lock されるべきデータが Lock されていなかった、もしくは誤って Lock が外れた症例が確認された問題に対して、該当となる症例は解析対象症例に含まれていないことを説明した。

4.5 適合性調査（リモート調査）対応

適合性調査当日は、事前に連絡を受けていた書面調査内容における補足説明が必要となる部分について、口頭にて補足説明を行った。

4.5.1 EDC 導入根拠と性能確認

使用 EDC の機能に関して、次の内容に対して説明根拠を求められた。

①ユーザーのシステムアクセスが ID／パスワードにより管理されていることと、ユーザーによる入力・変更などの操作が自動的に監査証跡として記録されること、②インターネットブラウザを介した画面表示や紙媒体への印刷、電子媒体への保存が可能であること、③電子署名機能を有し、署名者の氏名・署名日時・署名の意味（作成・確認・承認等）が識別可能であること。これに対し、回顧的バリデーション報告書にて、以下の点について確認されていることを説明した。

- ユーザー情報管理や権限設定については適格性検証報告書にて確認されていることを示した。
- データは電子的記録として保存される。
- 実行した操作は作成・変更者の識別情報とタイムスタンプが付され、監査証跡として自動的に記録される（画面を通して実際に閲覧）。
- 電子署名には署名者、署名日時、署名の意味が付与されている。
- 画面表示機能については、タブレット端末での検証で画面レイアウト、入力・参照等の機能が適切に機能することが確認されており、実運用で用いている PC でも同様の動作が確認されている。

合わせて、導入当時の状況として当該システムは担当者が別部署に在籍していた際に複数の研究で使用された実績があり、主要機能の有無を十分に認識していたことから導入が決定されたことを説明している。一方で、ERES 指針*の要求事項を遵守していることを示す明示的な資料は導入時点では存在しなかった為、その点も併せて伝えた。

*「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」：日本における 医薬品・医療機器等の承認申請・許可申請の分野で、紙の書類の代わりに 電子的記録 (Electronic Records, ER) や 電子署名 (Electronic Signatures, ES) を利用する際の要件や留意事項を定めた指針。

4.5.2 データ変換プログラムの適切性に関する照会とその根拠資料の提示

システム移行時に実施されたデータ移行作業で使用されたデータ変換プログラムの適切性について、プログラム作成の手順に加え、コンペア結果などの根拠資料の提示を求める問い合わせがあった。

それに対して、変換前後のデータやログが残っていないことはデータの正確性に影響しないと説明したうえで、実際に使用されたファイルのインポートデータに対する比較検証の結果を提示した。具体的には、主・副2本のプログラムで作成された変換データを用い、患者情報フォームなどのデータ項目数やレコード数、格納データの一致を確認したことを報告し、すべてのファイルにおいて差異がないことを示すことで、プログラムの適切性を裏付ける証拠として説明を行った。

4.5.3 クエリ解決状況の確認方法に関する説明

データ確定ステータスの条件となる「すべてのクエリ解決」をどのように確認したのかについて説明を求められた。これに対して、EDCシステム上のクエリ状況一覧画面を提示しながら説明を行い、クエリ発生マークがすべて消えていることで「すべてのクエリ解決」を確認したと説明を行った。

5 SCRUM-Japan Registry における課題点と展望

適合性調査では、データカットオフやデータの固定や症例抽出方法とその記録が重点的に求められていた印象がある。また、当然ながらデータが出来るまでの電子的データ収集システム（Electronic Data Capture: EDC）管理やデータ収集・クリーニング方法など品質管理に関する部分も多く確認事項として挙がっていた。一方で、このような一般的な確認だけでなく SCRUM-Japan Registry 特有の確認事項も多くあった。特に EDC 移行に伴う信頼性の問題である。RWD 構築研究の多くは前向きの観察研究となるが実施期間が長期となることから、EDC の変更や改修が行われるケースが多々ある。本適合性調査においては SCRUM-Japan Registry では EDC が2種類使用されていたこと、また途中でシステム移行が発生していたことから、データ移行に伴うデータの信頼性について多くの確認が求められていた。本申請において使用されたデータは移行後の EDC（以下、新 EDC）にてデータをすべてクリーニングし署名をもらう対応を取っており、移行前の EDC（以下、旧 EDC）で登録した際の患者情報なども含めて新 EDC にて確認されていた。その為、旧 EDC まで遡りシステムのバリデーションや仕様までの書類や説明資料の準備や作成の必要性は無いと感じた。それを踏まえ、旧 EDC のシステムバリデーションや仕様などの確認は不要と考える意見を 2023 年度に PMDA が実施していた「リアルワールドデータ活用促進事業」において伝え、最終的には PMDA 信頼性保証部より移行時のデータ（監査証跡含む）および移行記録を適切に残す手順が行われていれば旧 EDC への確認は不要とする見解が

PMDA と共有された。おそらく当時は、当局も RWD を用いた審査歴が浅くどの範囲まで必要かを検討したいという意図もあったと理解している。このような不要な対応を無くするには、審査ケースを増やし保有者、利用者および審査側の経験を増やし、要否判断の精度を上げていく必要があると考える。

データの品質保証や品質管理など信頼性においてはモニタリングや監査が必要と考えられるが、実施には労力やコストがかかってしまう。リアルワールドデータ活用促進事業においても、参加機関からは、アカデミアが実施する RWD 構築における運用コストへの対応は共通する大きな問題となっていた。それらの実行可能性を考慮すると、全ての RWD 利活用ケースにおいてモニタリング実施を必要とするのではなく、利活用目的に応じて、実施の有無、もしくはどの範囲までを実施するか（必要実施範囲）を利用者と共に検討し、要求事項と予算を考慮し、実行可能な方法を選択すべきであると考え。いずれにしてもデータを管理するのは保有者であるが、保有者の持つデータをどのような目的で使用するのか、またその目的に対して十分な品質や内容のデータであるかは利用者が判断するものである。レジストリ保有者はいかに利用者に対してデータ内容や各種作業手順、システム概要等の情報を正確に説明出来るようにしておくか、また、利用者の要望に対してどこまで実施が可能であることを示せるようにしていくことが重要であると考え。

3-②. CIRCULATE-Japan における疾患レジストリ構築の試み

東岡 広樹 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門
 医薬品開発推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室 研究員

1. CIRCULATE-Japan 概要

国立がん研究センター東病院では 2020 年から根治的外科治療を予定している結腸・直腸癌患者を対象に、血中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) による分子的残存病変 (molecular residual disease : MRD) を評価することで、がん個別化医療の実現を目指すプロジェクト「CIRCULATE-Japan」を開始した。MRD の評価を経時的に行う観察研究である研究課題名：根治的外科治療可能の結腸・直腸癌を対象としたレジストリ研究 (UMIN000039205、以下 GALAXY 試験) と GALAXY 試験で行われた MRD 評価に基づいて治療介入が行われる研究課題名：血液循環腫瘍 DNA 陰性の高リスク Stage II 及び低リスク Stage III 結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としての CAPOX 療法と手術単独を比較するランダム化第 III 相比較試験 (jRCT1031200006、以下 VEGA 試験) 及び研究課題名：血中循環腫瘍 DNA 陽性の治療切除後結腸・直腸がん患者を対象とした FTD/TPI 療法とプラセボとを比較する無作為化二重盲検第 III 相試験 (NCT04457297、以下 ALTAIR 試験) で構成されている。介入試験内容の詳細は割愛するが、レジストリデータを直接承認申請に利活用する以外に他の臨床試験へ患者をリクルートすることもレジストリの活用事例として併せて紹介する (図 3-②-1)。本項では CIRCULATE-Japan の一環として根治的外科治療を予定している結腸・直腸癌患者を対象に、腫瘍検体を用いた全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing : WES) を実施し、腫瘍組織及び血液検体で検出される遺伝子変化と臨床経過との関連についてレジストリの構築を目的とした GALAXY 試験における我々の経験を報告する。

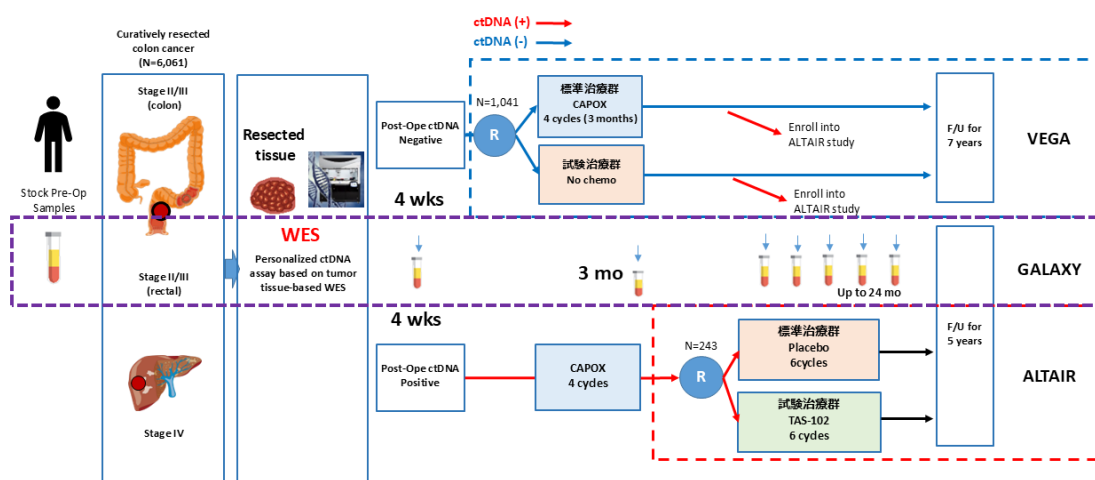


図 3-②-2. CIRCULATE-Japan 概要

2. GALAXY 試験概要

近年、切除不能ながんにおいては、遺伝子異常に基づくバイオマーカーによる治療薬選択の重要性が増しており、多くのがん種で臨床導入が進んでいる^{1,2}。一方で、バイオマーカーによる患者集団の細分化により、数百～千例規模の比較試験によって標準治療が決定されてきた従来とは異なり、各バイオマーカーが規定する小集団ごとに十分な症例を集積することが難しく、新規治療の開発や臨床試験の実施が大きな課題となっている³。こうした問題は、根治的外科治療が行われる結腸・直腸癌に対する周術期薬物療法でも同様であり、特に希少な遺伝子異常を対象とした治療開発においては、ランダム化比較試験による有効性検証が困難になることが想定される。このような状況に対応する手段として、治験対照群の代替として活用可能な疾患レジストリの構築が有用であり、GALAXY 試験においても実臨床で実施した遺伝子検査 (*RAS*, *BRAF*, マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査など) と WES の結果を基に、希少な遺伝子異常を有する患者の自然歴を追跡・蓄積することで、将来の治療開発試験における基盤情報となることが期待される。

GALAXY 試験では海外 1 施設と日本の医療機関 151 施設で実施する多施設共同前向き観察研究で、2020 年 5 月から症例登録を開始し 2024 年 3 月末に 6,061 例の登録をもって症例登録を終了した。2031 年 3 月末までの患者の自然歴データを追跡・蓄積していく予定である。なお、GALAXY 試験に登録された 6,061 例のうち前述の VEGA 試験に登録された症例は 1,041 例で、ALTAIR 試験に登録された症例は 243 例 (VEGA 試験との重複登録 18 例を含む) であった。これら介入試験に登録された 1,266 例を除いた 4,795 例を自然歴データとして利活用していく予定である。

GALAXY 試験の主な選択基準を以下に示す。

- (1) 病理組織学的に腺癌と診断されている。
- (2) 腫瘍の主占居部位が結腸 (盲腸、結腸、直腸 S 状部) 又は直腸と診断されている (虫垂、肛門管癌は除く)。
- (3) <コホート A> UICC 第 8 版における臨床病期 stage II, III の結腸癌 (RS を含む) で、治癒切除が予定されている。
<コホート B> UICC 第 8 版における臨床病期 stage II, III の直腸癌 (RS を除く) で、治癒切除が予定されている。
<コホート C> UICC 第 8 版における臨床病期 stage IV もしくは再発 (M1) で、治癒切除が予定されている。
<コホート D> 局所切除 (断端陰性の完全一括切除) 後の pT1 結腸・直腸癌で、非治癒因子のためリンパ節郭清を伴う追加大腸切除が予定されている。
<コホート E> 登録前 48 週以内に治癒切除が実施された UICC 第 8 版における病期 stage IIB, IIC, III の結腸・直腸癌術後であること。及び総合所見における病期に応じた標準的な周術期化学療法を実施予定、実施中、実施後であること。

- (4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。
- (5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 又は 1。
- (6) 本人より文書での同意が得られている。

3. GALAXY 試験データフロー

GALAXY 試験では患者数が少なくランダム化試験の実施が難しい *BRAF* 変異陽性症例や MSI-H 症例のようなバイオマーカーにより細分化された対象集団のデータを外部対照として承認申請における有効性の評価に活用できるよう、レジストリ構築段階から医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) に医薬品レジストリ活用相談及び医薬品レジストリ信頼性調査相談を行い様々な助言を得ている。適合性の観点からは承認申請を予定している個別品目に関する情報となるので明確な記載は避けるが、信頼性の観点からレジストリの質向上を図り運用しているデータフローについて以下に述べる。GALAXY 試験は研究者主導の自主的臨床試験として、人的・資金的資源に限りがある中で実施しており、その限界の中でフローを構築している。

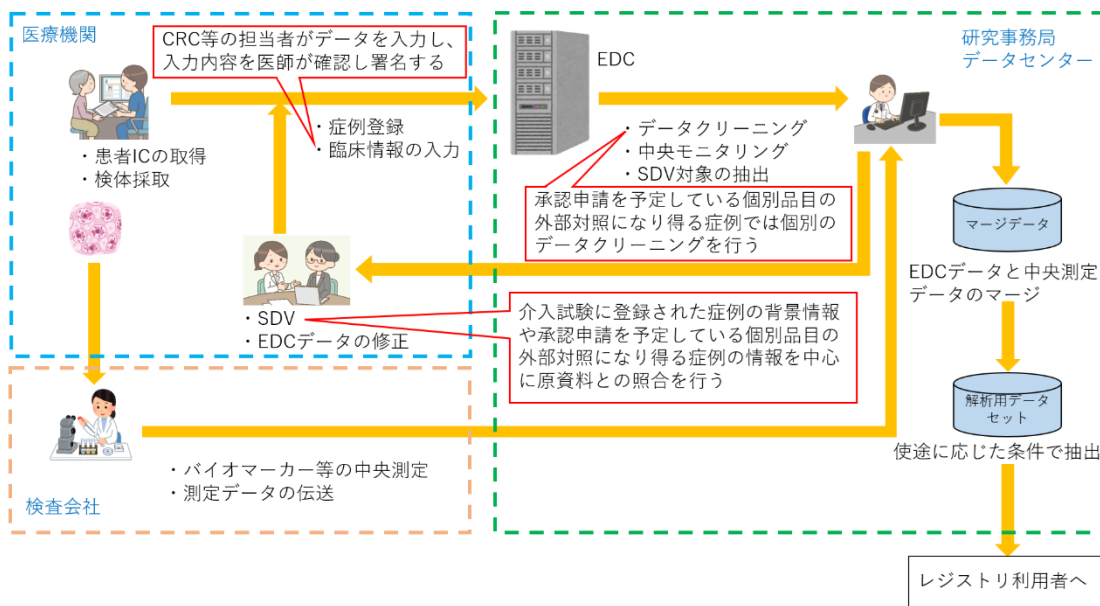


図 3-②-2. データフロー図

図 3-②-2 は GALAXY 試験におけるレジストリとして利活用する際の情報源からレジストリ利用者へデータを提供するまでのデータフローの概略である。医療機関では症例登録に先立ち共同研究機関として GALAXY 試験のプロトコールや患者説明文書・同意書について各機関で倫理審査委員会 (IRB / Ethics Committee) での承認及び機関の長の許可を得ている。各機関での患者同意では GALAXY 試験への参加はもちろんのこと承認申請に関わる国内外の企業や PMDA 等の承認審査に関わる機関にデータが提供される可能性があること及び監査や実地調査で診療録等を閲覧することも併せて患者本人の同意を得てい

る。なお、レジストリ構築段階から承認申請を予定している個別品目については、具体的な治験課題名も患者説明文書に明記している。

GALAXY 試験では各機関からの臨床情報は Electronic Data Capture (EDC) を用いて行っている。各機関からアカウント発行依頼があれば、事務局からセキュリティマニュアルと症例登録手順を EDC のトレーニング環境の接続先と合わせて申請者に電子メールで送付し、申請者からトレーニング記録の返送をもってアカウントを発行している。アカウントの権限は医師権限と治験コーディネーター (Clinical Research Coordinator: CRC) 権限があり、CRC 権限ではデータの入力のみ可能となっており、医師権限ではデータの入力及び電子署名が可能となっている。データ入力はどちらの権限でも可能だが、入力されたデータは医師が確認し電子署名する手順としている。研究事務局やデータセンターの担当者は閲覧権限のみが設定されており、入力データを修正することはできない。なお、検査会社では研究開始から 2021 年 9 月末まで RAS、BRAF、MSI について国内で承認された体外診断用医薬品で全例中央測定を行い、測定データをデータセンターに集約していた。その後、研究資金の都合で 2021 年 10 月以降は日常診療で検査されていれば EDC から報告する運用に切り替えている。全症例の 7 割程度は日常診療としてもバイオマーカーについて検査を実施しているが、残り 3 割程度の症例については未実施のため欠測となっている。この様にレジストリとしてリミテーションを許容しながらデータを収集している。

データセンターでは EDC に入力された臨床情報について、予め定めたデータマネジメント計画書やモニタリング計画書等に従いデータの品質管理を行っている。ただし、全症例の全収集項目に対して漏れなく品質管理を行うのは人的・資金的資源の都合から大変難しく、たとえ計画通りに品質管理がなされていたとしても利用目的に応じてレジストリデータに求められる品質の水準は異なり、必要な水準が満たしていることと同義ではない⁴。承認申請における外部対照として利用するのであれば、治験とレジストリデータの品質管理に関し相違点を洗い出すことが重要であり、GALAXY 試験では表 3-②-1 のように相違点の洗い出しを行った。

表 3-②-1. 治験と GALAXY 試験におけるデータ品質管理の相違点

	GALAXY 試験を利活用予定の治験	GALAXY 試験
範囲	【症例】 ・ 同意文書 ・ 適格性確認 ・ 被験者背景 ・ 治験薬の投与状況 ・ 画像検査 (腫瘍評価・再発確認) ・ 各種臨床検査	・ 同意文書 ・ 適格性確認 ・ 登録コホート ・ ctDNA検査結果 ・ 主要評価項目 (DFS) ・ 研究計画書に規定された血液検体採取に因果関係がある重篤な有害事象

	<ul style="list-style-type: none"> ・病理学的検査 ・手術情報 ・有害事象(術中・術後合併症含む) ・重篤な有害事象 ・後治療/転帰調査 【その他】 ・必須文書 ・治験責任医師等の要件確認 ・治験薬の管理確認 ・IRBへ審議確認 ・実施計画書の遵守状況確認 ・治験責任医師の責務確認 (情報の共有、トレーニングの実施など) ・逸脱時の対応確認 など 	<ul style="list-style-type: none"> ・保管資料
頻度	登録開始前までに当該治験のリスク評価の実施、及び各実施医療機関の治験実施プロセス確認からの施設リスク評価を実施したうえで、モニタリング計画書を作成し、その計画にそったモニタリングを実施する。	<p>第1期：登録開始から11ヶ月目まで</p> <p>実施施設：登録開始から10例以上の登録が完了した施設の中から20施設以上を抽出して実施</p> <p>第2期：登録開始12ヶ月目以降24ヶ月目まで</p> <p>実施施設：24週通過症例が5症例以上の中から20施設以上を抽出して実施</p>
実施者	モニタリング担当者	モニタリング担当者
手順の概略	モニタリングの実施に関する手順書に準じ、実施する。治験開始前、治験実施中及び治験終了後に治験責任医師等の治験関係者、実施医療機関及び治験に係わるその他の治験関連組織に対して適切な頻度でモニタリングを実施する。	VEGA試験のモニタリング計画書に定める以下の条件に合致する施設を抽出し、実施されるオンサイトモニタリングに併せて、GALAXY試験における同意説明及び同意取得、CRFデータ項目の収集に関し、原資料を閲覧し、研究実施計画書を順守して実施されていること、及び原資料と

	SDV に関しては同意説明及び同意取得、CRF データ項目の収集に関して原資料を閲覧し、治験実施計画書を順守して実施されていること、及び原資料と CRF に不整合がないことについて確認する。	CRF に不整合がないことについて確認する。なお、GALAXY 試験参加施設における抽出条件を満たしたオンサイトモニタリングの実施割合は 45%程度になる見込みである。 【VEGA 試験における施設抽出条件】 第 1 期：登録開始から 6 ヶ月以内 実施施設：3 例以上登録の施設 第 2 期：登録開始 6 ヶ月日以降 18 ヶ月まで 実施施設：サイクル 2 の通過症例が 5 症例以上の施設 第 3 期：登録開始 18 ヶ月以降 24 ヶ月まで 実施施設：サイクル 4 の通過症例が 10 症例以上
発生する書類等	モニタリング報告書	モニタリング報告書
データマネジメント	国立がん研究センター東病院にてデータマネジメントを実施し、電子症例報告書 (electronic Case Report Form: eCRF) データの管理・保存などを行う。データマネジメント計画書を作成予定で、その中でデータベースへの入力・閲覧などのアクセス制限を設定し、適切に記録の管理・保管を行う。	開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO) データセンターにてデータマネジメント計画書に従い、システム開発業務、データマネジメント業務を実施する。その中で EDC への入力・閲覧などのアクセス制限の設定を含むシステムユーザー登録及びユーザー管理を行い、トレーニング記録を含む適切な記録の管理・保管を行う。
データクリーニング	eCRF データに対して下記を実施する。 ・ EDC による入力時チェック ・ データマネジメントの担当者による目視チェック	データマネジメント担当者による症例毎の eCRF データのロジカルチェック及び目視チェックを実施し、確認が必要な場合はクエリーを作成し医療機関に入力データの

	<ul style="list-style-type: none"> ・ロジカルチェック（必要に応じ実施） 疑義が生じた場合は、EDC を用いてクエリーを発行し、医療機関に入力データの確認を依頼する。	確認を依頼する。また、全施設を対象にした中央モニタリングでは、年次で実施するモニタリングの頻度に合わせ、患者背景、中止症例、イベント発生症例の一覧を作成し、一覧の内容に不備・不整合がないか一括データレビューを行う。
データコーディング	疾患・有害事象に MedDRA、薬剤に医薬品名データファイルを用いてコード化を行い。申請時に医薬品名データファイルを WHO Drug Dictionary に変換する。 EDC へのデータ収集時にリスト化が可能な用語については、リストを用いてデータ収集を行う。	試験内で設定したカタログ値を使用するため、MedDRA や医薬品名データファイルなどの標準辞書によるコード化は行っていない。入力マニュアルに従い化学療法・周術期治療の治療薬に関する情報を収集している。

上記で洗い出した相違を埋めるため外部対照となりうるバイオマーカー等により細分化された対象症例に対し、追加の品質管理を実施するものとした。大きな相違点としては EDC で収集したデータとカルテ等の原資料との整合性の確認で、この点を埋めるため該当の症例については Source Data Verification (SDV) を実施している。品質管理は事前に定めた計画や手順に従い実施されるが、SDV については品質管理のプロセスにおいて高額な経費がかかるため、予算が確保できた範囲で実施を行っている。

上記の内容も含めレジストリデータを外部対照として承認申請における有効性の評価に活用できるよう対応している主な事項について表 3-②-2 に整理した^{4,5,6,7}。

表 3-②-2. 承認申請に向けた対応状況

対応項目	対応状況
組織体制 <ul style="list-style-type: none"> ・レジストリの運営・管理体制 	多施設共同研究として各機関で IRB 審査、実施許可を得て行っている。また、プロトコルに従いマニュアル等を共有のうえ、統一した手順で実施している。
<ul style="list-style-type: none"> ・透明性確保の方針 	研究概要を UMIN 臨床試験登録システムで公開している。

<ul style="list-style-type: none"> ・データ閲覧の方針 	<p>承認申請に関わる国内外の企業や PMDA 等の承認審査に関わる機関がデータを閲覧することについて患者の本人同意を文書で得ている。また、各機関との契約にも規制当局による調査に協力する規定が設けられている。</p>
<p>コンピュータシステム</p> <ul style="list-style-type: none"> ・品質管理 ・セキュリティ ・バックアップ・リカバリー 	<p>手順書において EDC 開発担当者が検証用の環境を設定し、データセンター担当者が確認する規定を設けている。</p> <p>EDC のアカウントについて CRC 権限ではデータの入力のみ、医師権限ではデータの入力及び電子署名、データセンター権限では閲覧のみとユーザーに応じたアクセス権限の範囲を設定している。</p> <p>使用している EDC は災害等により継続したシステム停止に陥った場合の復旧手順を定め、手順通り復旧可能であることを毎年確認している。</p>
<p>データの品質管理</p> <ul style="list-style-type: none"> ・データ収集方法 ・収集データの取扱い ・モニタリング 	<p>EDC のアカウントを 1 名 1 アカウントとし、入力マニュアルに従い入力している。</p> <p>個別症例の識別には GALAXY 試験専用の登録番号を用いている。また、データクリーニングやデータ固定までの手順を定め作業内容を記録している。</p> <p>全例に対して EDC で収集したデータの確認を行う中央モニタリングと一部症例に対しては施設を訪問し SDV を手順書に従い実施している。</p>

4. 結語

GALAXY 試験では今のところレジストリとして利活用された実績はないが、PMDA から得られた助言をどのように運用に実装しているか概説した。レジストリ構築段階から個別品目の承認申請を想定して PMDA に相談しており、個別品目の審査に必要と想定される収集項目や品質管理等について対応しつつレジストリ構築を進めている。特に患者の自覚症状のようなデータを後ろ向きに収集するのは大変難しく、利活用を想定している企業や PMDA と早い段階から調整するのが利活用への鍵となる。半面実際に利活用する段階でないと企業からの資金提供を得るのは難しく、アカデミアにおける自主財源だけに頼っている安定したレジストリの管理・運用を維持していくことは困難であり、今後より一層産学官が連携して取り組んでいけることを期待したい。最後に GALAXY 試験では公的

資金や企業からも支援をいただけており、この場を借りて関係者の皆様には厚く御礼申し上げます。

<参考文献>

1. Kohno T et al. C-CAT:The National Datacenter for Cancer Genomic Medicine in Japan. *Cancer Discov* 2022;12 (11) :2509-15.
2. Horak P et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov* 2021;11 (11) :2780-95.
3. Khozin S et al. Real-world data for clinical evidence generation in oncology. *J Natl Cancer Inst* 2017;109 (11) .
4. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 「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」について. 薬生薬審発 0323 第 2 号, 薬生機審発 0323 第 2 号. 2021 年 3 月 23 日.
5. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 「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」について. 薬生薬審発 0323 第 1 号, 薬生機審発 0323 第 1 号. 2021 年 3 月 23 日.
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 外部対照試験に関する留意事項 (Early Consideration). (<https://www.pmda.go.jp/>)
7. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請, 再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A). 2022 年 9 月 14 日.

3-③. MASTER KEY Project

沖田 南都子 国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部長

中村 健一 国立がん研究センター中央病院 国際開発部門長

1 MASTER KEY Project の概要

希少がんは概ね人口 10 万人あたり 6 人未満の罹患率のがん種とされ、その発生は全がん種の 22%にのぼるものの、それぞれの数が少ないため診療・受療上の課題が他のがん種に比べて大きく予後も悪いことが報告されている。希少がんは病理所見が多彩である一方で、十分な経験を有する病理医等が少なく分子生物学的背景も十分解明されていないため、病理診断が正確かつ迅速に行われない場合があることや、症例数が少なく臨床研究や治験を進めにくいことから標準的治療の確立が困難となっている。一方、昨今の医薬品開発は分子学的背景に基づく方向性で進められ、希少がん領域で考えるとさらなる開発領域細分化・開発遅延も懸念される場所であるものの、分子遺伝学的特徴によるがん種横断的な効能・効果を持った薬剤が承認される例も出てきている。これら希少がんの診療・開発上の課題と薬剤開発の方向性などを踏まえ、希少がんの開発推進基盤として MASTER KEY Project を 2017 年 4 月に立ちあげた。

MASTER KEY Project はレジストリパートと副試験パートの 2 つのパートで構成され、レジストリパートでは、根治切除が困難で薬物治療の対象となる治療不能進行性の希少がん、原発不明がんまたは臨床試験などからは除外されることが多く診療や研究開発上の課題は希少がんと同じと考えられる common cancer の希少組織亜型で、何らかのバイオマーカー情報を有する例を広く対象に組み入れ、希少がんの分子生物学的な評価指標を含めた特性を明らかにするため、背景情報や治療内容、予後を前向きに継続的に収集している。副試験パートでは、複数の臨床試験を原則治験（企業治験、医師主導治験）として実施し、レジストリ研究に登録された患者を、個別のバイオマーカーの結果に応じて最適な副試験に登録し、希少がんに対する医薬品の承認・適応拡大を目指している。本項では MASTER KEY Project のレジストリパートの特徴や活用事例を紹介する。

2 MASTER KEY Project の特徴

前向き観察研究として全例薬事への情報利活用等を含めた文書同意を取得し、試験登録ののち、病理組織検査結果、バイオマーカー情報などの背景情報、登録時点までの治療内容を収集し、その後も定期的の実施された治療内容や効果、予後を前向きに収集していく。レジストリ研究は当初固形がんを対象として開始したが、2018 年 11 月血液疾患も対象に拡大し、対象年齢も 16 歳以上から徐々に拡大し、現在は全年齢を対象としている。レジストリパートには 2025 年 7 月末に固形がん 4400 例以上、血

液がん 600 例以上の計 5,000 例の登録を達成し世界最大の希少がんデータベースとなっている。固形がんでは軟部肉腫、脳腫瘍、神経内分泌腫瘍、原発不明がんなどが多く登録され、次世代シーケンサー（NGS）によるゲノム情報や免疫組織化学染色（IHC）によるバイオマーカー結果を有する例が多い。

各施設のトレーニングを受けた人員によりシステムを用いてデータ入力が行われるが、データの一貫性を確保するため、項目により EDC 内の自動チェックを設定している。入力が難しい病理組織結果やバイオマーカーの主なものは選択式とし、データ入力マニュアルを作成、説明会や適宜問い合わせ対応を行うことで、専門的なデータに関する入力の正確性保持を図っている。また、定期的なデータクリーニングを実施し、定期的に中央モニタリングとサンプリングのオンサイトモニタリングを実施するとともに、利活用の目的が決まった段階で、適切なレギュラトリーグレードを満たすよう追加のモニタリングを行うこととしている。

表 3-③-1：レジストリの特徴

同意取得	MASTER KEY Project のレジストリ登録、情報収集に関する前向き観察研究としてバイオマーカー情報を持つ希少がん全年齢を対象に、個別の患者同意をオプトインで取得している。説明内容にはモニタリング・監査等におけるカルテ閲覧や関連企業や規制当局へのデータ提供を含む。
収集情報	登録後は、背景情報として疾患名、前治療歴、病理診断やバイオマーカー情報等を収集するとともに、実臨床で行った治療経過と、診療での画像評価情報を収集していく。登録後 8-12 週毎の造影 CT または MRI 画像評価を実施することを推奨している。
データ入力	データ入力はトレーニングを受けたローカルデータマネージャー（施設雇用または調整事務局より派遣）を中心に行っている。EDC 内の自動チェック、入力が難しい項目の選択式での入力、入力マニュアルの作成と更新、説明会と定期的なデータクリーニングにより質を保証している。
モニタリング	年に 2 回の中央モニタリングを実施するとともに、サンプリング SDV を実施し、また、レジストリ活用が計画された場合は必要に応じて追加でオンサイトモニタリングを実施する。
監査	監査計画に基づき実施している。

3 活用相談

MASTER KEY Project では 2019 年に PMDA の医薬品レジストリ活用相談を実施し、本レジストリデータの信頼性担保の考え方および方策について相談した。当日の議論では、手順書発効前に収集されたデータの品質管理やデータのクリーニング方

法、EDC システムの無効化手順や入力・修正権限、記録の保存、原資料の作成・保存などについての議論を行い、相談時点ではデータの信頼性を担保するうえでの必要な手順書等について過不足はないとの結果であった。レジストリについては、まだ独立した評価資料としての活用はないため、医薬品信頼性調査相談や適合性調査は現時点では受けていない。

表 3-③-2：レジストリ活用相談での照会事項や相談の主な内容

内容	相談者回答	機構意見等
相談時に提出した手順書発効前に収集されたデータの品質管理、品質の異同について	手順書の発効前のデータに対して手順書に則り遡ったデータクリーニングやモニタリングを行っており品質に差はないと考えている。	説明は理解した。相談での回答以外に手順書に基づかない品質管理を行っている場合、承認申請に利用できる品質のデータであるか検討が必要となり、該当するデータの品質管理については、レジストリ信頼性調査相談において確認する。
データクリーニングについて	本研究において当初はデータの専門性に鑑みデータクリーニングを医師が行っていたが、データマネージャーがデータクリーニングを行い必要に応じて医師が補助する形に切り替えることを予定している。	実際の研究運用状況について固有の文書に記載し、運用の適切性について事前に準備された手順書、計画書等に基づいて説明できるようにする必要がある。
EDC の無効化や入力修正期限について	無効化は実施医療機関の医師等が申請書を提出し、レジストリ保有者のデータマネージャーが承認の上、無効化権限を有している。 レジストリ保有者は入力または修正を行う権限、手順は有していない。	変更履歴が EDC の画面に表示されたうえで、無効化の内容は実施医療機関の医師により承認されていたものであることを保証できることは重要と考える。
原資料の作成について		原資料を帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性が保持されるよう適切に作成し、保存するよう留意すること。
製造販売後データベース調査として利用する場合について		モニタリング、監査については医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の自己点検相当の管理

		<p>が必要である。また、原資料の保存についても製造販売後調査における調査票に相当すると考えられる CRF が保存されている必要がある。CRF のデータ保証についてはレジストリ保有者が保証する記録を残す必要がある。</p>
--	--	---

4 MASTER KEY Project の活用事例

レジストリの活用目的として希少がんの分子生物学的な評価指標を含めた特性を明らかにすることが一つであり、事務局において 528 例時点の集計結果を公表している他、実施医療機関の研究者は申請によりレジストリデータを用いた研究が可能となっている。研究者からのデータ抽出依頼は開始から 2024 年度までに 12 件あり、希少がんのバイオマーカープロファイルや予後の調査、症例数や背景情報を把握した新たな臨床試験計画などに活用されている。

また、プロジェクト参加企業も新規医薬品開発の検討や当局相談の背景データ、薬事承認申請等の目的でレジストリデータの活用が可能となっている。現在までに企業からは 34 件のデータ抽出依頼がありデータを提供した。承認申請や PMDA 相談データとしての活用を目的としたものに関しては、企業の希望により追加のデータクリーニングやモニタリングを行った上で提供している。なお、2023 年度よりプロジェクト参加企業も自らデータ確認が可能となるポータルサイトを運用し、目的とする希少がんやバイオマーカーを有する症例の存在情報などは申請なしに当該ポータルサイトを通じて把握できるようになっている。

2025 年 2 月、MASTER KEY Project の副試験として実施した胞巣状軟部肉腫に対するアテゾリズマブの医師主導治験（ALBERT 試験）の結果をもとに適応拡大が承認されたが、CTD（Common Technical Document）内に参考資料としてレジストリに登録されたデータに関する情報も記載された。レジストリに登録され医師主導治験に参加していない胞巣状軟部肉腫患者が 13 例登録されていたこと、その全例で抗悪性腫瘍薬の一次治療の情報を有していたが、完全奏効が得られていた患者はいないこと、悪性軟部腫瘍に対して承認された薬剤であるバゾパニブが投与された場合の有効性に関する情報などが提出された。本申請においてレジストリデータは厳密な対照群としての評価資料としての提出ではなく、既存治療の経過を確認するための参考資料としての位置づけであった。しかしながら、希少がんにおいては、既存治療が必ずしも承認された医薬品ではない場合や、承認時の臨床試験に含まれない組織亜系が多く含まれるなど既存治療の有効性および安全性情報が限定的である場合も多く、対照群としての活用が難しくとも、既存治療の経過を確認するための参考資料としての活用も一定の意義があると考えられる。

5 MASTER KEY Project の課題と今後の展望

MASTER KEY Project では新たな取り組みとして、アジア地域におけるがん臨床試験ネットワーク構築プロジェクトである ATLAS プロジェクト (Asian Clinical Trials Network for Cancers Project) と連携し、アジア地域での希少がんデータ収集やゲノム診療の実装を目指して MASTER KEY Asia を 2021 年 11 月より開始している。

MASTER KEY Asia ではアジア地域で特に頻度が高い胆道がん、頭頸部がんに対して集中登録を行い、それ以外の希少がんも含めて 2025 年 7 月末時点でアジア 8 か国 27 施設から約 1,000 例のレジストリ登録を得ている。また、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) とも連携し、JCOG 骨軟部腫瘍グループや MASTER KEY Japan の参加施設により骨肉腫対して集中登録が行われている。

レジストリを持続的に運用し、また、参加機関や連携先を増やしてレジストリ登録数を増やしていく際の課題としては、他のレジストリ保有者と同じく、運用費用ならびに人的リソースの継続的な負担が挙げられる。また、参加機関が多くなると、入力データの品質の確保が重要な課題となる。現在までの基本的な手順を適切に継続するとともに、データ入力者の育成やレジストリ保有者からの派遣等、より効率的に品質確保・維持する工夫が必要である。すでに述べたように、レジストリデータは治験の対照群としての利用だけでなく、背景情報や既存治療、無治療経過観察の予後の把握など参考資料としても承認申請データに活用される可能性があり、また、研究で希少がんの病態解明としての利用もあり得る。基本的なデータ品質確保に加え、利用目的に応じた (fit-for-purpose) 追加のデータクリーニングやモニタリング等の品質確保の取り組みを行うことが重要と考えられる。

MASTER KEY Project 全体では、副試験として希少がん・希少フラクションに対する治療薬開発のための治験を数多く実施し、希少がんに対する医薬品の承認・適応拡大を推進するとともに、MASTER KEY Project の蓄積されたレジストリデータを用いた希少がんに関連する新たな分子学的背景の解明や希少がん・希少フラクションに対する治療開発の基礎データ・対照群データとしての活用を進めたい。

3-④. Remudy および Remudy-DMD の構築経緯と Regulatory Grade RWD としての活用

中村 治雅 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

はじめに

希少疾患領域における医薬品開発は、患者数の希少性のために、疾患の病態解明も進まず、自然歴含む疾患に対する研究も不十分であること、標準化された臨床評価指標も確立されていない疾患も多く、その希少性のゆえに臨床試験の実施も困難なことを含め、多くの課題に直面してきた。デュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) はその代表例である。治験を計画する際にも、対象患者数の推計、患者の把握、標準治療 (ステロイド療法や心機能・呼吸管理) の実施状況といった基礎情報が不十分であり、また臨床試験の実施においても Feasibility 調査や患者リクルートが困難でもあった。この状況を改善するため、日本では 2009 年に神経筋疾患レジストリ Remudy (REgistry of MUscular DYstrophy)¹ が立ち上げられた。Remudy は、欧州を中心に整備された国際ネットワーク TREAT-NMD² が策定した Global Core Dataset と互換性を持つ設計を採用し、遺伝学的確定診断を必須とすることで、国際共同研究に耐える標準化されたデータ基盤を構築した。立ち上げ当初から、Remudy は患者・家族が主治医との協力のもとに患者自身が実施する登録であり、臨床・遺伝子キュレーターによるデータ確認を組み合わせ実施してきた。

さらにはビルトラルセン(国内初のエクソン・スキップ作用を有する核酸医薬品)の国内条件付き早期承認を機に、薬事制度下で活用しうる高品質な RWD (Regulatory Grade RWD) を整備する目的で、前向き多施設共同研究として Remudy-DMD

(UMIN000040768) が開始された。近年、エクソン・スキップ薬や遺伝子治療などの新規治療法が登場し、治験外部対照群や製造販売後医療情報データベースとしての RWD の重要性は急速に高まっている。無作為化対照試験の実施が倫理的・実務的に困難な希少疾患領域では、とくに高品質な RWD が、承認審査や製造販売後評価において重要な役割を果たすことが期待されている。Regulatory Grade RWD として薬事制度下で活用するためには、ICH ガイダンスが示す Quality by Design (QbD) および Risk-based Approach (RBA) に基づき、事前にデータの適合性と信頼性を担保する仕組みが求められる。本稿では、Remudy および Remudy-DMD の構築経緯と TREAT-NMD との関係を概説したうえで、レジストリ内容と運用の実際、RWD としての適合性・信頼性を確保するための枠組みを、PMDA 通知や ICH E6(R3)・E8(R1)、CIN (Clinical Innovation Network) 構想³も踏まえて整理する。最後に、TREAT-NMD を中心とした国際連携の中で Remudy-DMD が果たしうる役割と今後の展望を述べる。

1. Remudy および Remudy-DMD 構築の経緯 (TREAT-NMD との関係)

日本でも従来、国内の遺伝子診断の確立とともにそれらの情報収集するレジストリ⁴や、全国の筋ジス病棟を中心とした筋ジス患者入院施設での全国的なデータベースを構築し、進展過程と治療効果の正確な判定を目指すデータベース研究が行われ、死亡年齢や死因、人工呼吸管理、心不全治療の実態などに関する重要な知見が得られてきた。しかしながら、対象が主として入院患者に限定されていたり、国内全患者を対象とはできておらずナショナルデータベースとして網羅的に把握することは難しかった。また、日本国内に限定した調査であったため、国際的な調査の実施は難しかった。一方、欧州の TREAT-NMD は 2007 年前後から、DMD や脊髄性筋萎縮症 (SMA) などを対象とする国際臨床研究ネットワークを構築し、各国が共通の Core Dataset に基づいてデータを収集・共有する枠組みを提案した。これにより、国や地域を超えた自然歴比較、治験 feasibility の評価、対象患者数の推計、患者リクルートなどが可能となり、国際共同試験や開発戦略立案に大きく貢献している。こうした国際的動向を背景に、国立精神・神経医療研究センターと日本筋ジストロフィー協会、国内の臨床専門医らが協働し、TREAT-NMD への積極的参画とその活動との整合性を保ちながら日本独自の実情も反映したナショナルレジストリとして Remudy が構築された。Remudy では、遺伝学的確定診断を必須とし、遺伝子キュレーターが検査報告書をもとに判定を行うことで、変異情報の質を担保しつつ、臨床情報についても、歩行機能、呼吸・心機能、治療歴などが標準化された様式で収集され、臨床キュレーターが確認することにより、自己申告の柔軟性と医学的妥当性の両立を図っている。さらに 2020 年以降 Remudy-DMD を立ち上げ、前向き多施設共同研究として Remudy との階層構造として設計し、薬事利用を視野に入れたより厳格なデータ品質管理体制が導入された。PMDA との対面助言を複数回実施し、どのようなアウトカム項目を重視すべきか、どの程度のデータ完全性・精度が求められるか、どのような運用文書や監査証跡が必要かといった点について議論を行い、その内容をレジストリ運用のプロトコルや手順書 (SOP) に反映させてきたことが特徴である。

2. レジストリデータの内容

Remudy のデータ項目

Remudy のデータ項目は、TREAT-NMD Global Core Dataset と互換性を保ちつつ、日本の診療実態に即した形で設計されている。

- 基本属性：生年月日、性別、居住地域、診断年齢など
- 診断情報：臨床診断名 (DMD/BMD など)、遺伝子診断結果、筋生検結果
- 臨床情報：歩行能力 (自立歩行の可否、歩行補助具・車椅子使用の有無)、呼吸機能・心機能の検査値
- 治療歴：ステロイドなどの治療薬、心不全治療薬 (ACE 阻害薬、ARB、 β 遮断薬、利尿薬など) の使用状況

- データ入力方法：TREAT-NMD のレジストリには、患者主体であるか、研究者主体であるかは規定されていない。日本では原則として主治医の協力のもと患者本人または家族が入手した上で、自身で患者登録センターへ送付する。その後、臨床キュレーターおよび遺伝子キュレーターが内容確認を行い登録される。
- 更新頻度：年 1 回の更新依頼を行うことで、歩行機能や呼吸・心機能の経時的変化、治療導入時期などの縦断データが継続的に蓄積される。
- その他：Remudy は、Trial Ready Cohort としての役割を果たすとともに、さまざまな臨床研究も実施している（代表的な論文の一例 5-7）。

3. Remudy-DMD のデータ項目～DMD の薬事利用を目指したレジストリ～

Remudy-DMD は、自然歴調査や製造販売後の薬事制度化での活用を目指し、国内でのビルトラルセンなどの核酸医薬品の条件付き早期承認制度を見据えて開始となった。薬事制度下での利活用を目指し、多機関共同臨床研究として、一括審査のもとで実施されている。

- 身体機能評価（10m 走行歩行時間、床からの立ち上がり時間など有効性評価に資する評価項目）
- 薬剤情報、有害事象：核酸医薬品の条件付き早期承認制度を見据えた項目
- 施設選定：専門性を有する医療機関が参加

品質管理、品質保証の一環として、中央モニタリング、オンサイトモニタリング、さらには監査も可能な形であり、レジストリでありながら治験に近いレベルの品質管理手法を取り入れている。

4. Remudy-DMD での RWD の適合性と信頼性について

RWD を薬事制度下で活用するためには、そのデータソースが目的に応じた品質（fitness for purpose）を備え、事前に計画された手順によってその品質が保証されていることが求められる。ICH E8(R1)⁸ は Quality by Design（QbD）の概念を導入し、研究目的にとって重要な変数やプロセス、Critical to Quality（CtQ）を特定し、その品質確保策を試験設計段階からの検討をすすめている。ICH E6(R3) では、Risk-based Approach（RBA）に基づき、限られたリソースを CtQ に関連するデータやプロセスに優先的に配分するリスクベースド・モニタリングが推奨されている⁹。レジストリの活用に関しては、「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について」¹⁰、及び「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」¹¹について公表されており、患者レジストリを薬事制度下での活用する際のポイントを整理している。

Remudy-DMD では、以下の点を CtQ として位置付けて、リスクコントロールを検討している。

- プロトコルデザイン（目的に応じた収集項目の特定）

- 有効性評価の適切性（10 m 走行／歩行時間、床からの立ち上がり時間 などの身体機能評価項目含めた定義、標準化など）
- 有害事象の収集（項目の特定、実施可能性）
- 研究機関での実施可能性、登録数増加

これらは自然歴研究や治験の主要評価項目として国際的にも広く用いられており、治療介入の有効性を検証するうえで不可欠なデータである。これらの身体機能評価は、国際共同試験で用いられる評価指標とも整合しており、外部対照群や自然歴比較として利用する際の比較可能性（comparability）を高めている。データ項目全体としても、Remudy-DMD は TREAT-NMD Global Core Dataset と整合した構成を参考にしており、遺伝子変異情報、歩行機能、呼吸・心機能、治療歴など、DMD の疾患自然歴と治療介入の影響を捉えるために本質的な情報が網羅されている。加えて、可能な範囲で6ヶ月に1回の更新をすることで縦断データが蓄積され、病期の進行や治療導入タイミングを経時的に把握できる点も、薬事利用における適合性を高める要素と考える。対象集団については、ビルトラルセン投与が可能な全国規模の施設の中から、DMD 診療に一定の専門性を有する施設が参加している。その結果、国内の DMD 診療の実態をある程度反映しているところはあるが、一方専門施設にやや偏ることや、必ずしも全ての施設で投与がなされておらず、一般化可能性に関する課題も併せ持つ。この点は外部対照群として利用する際の代表性（representativeness）に影響しうるため、適合性評価の際に「どのような患者集団に一般化できるか」を慎重に検討すべき点として認識されており、解析段階での感度分析や層別解析などは検討しておく必要がある。

Remudy-DMD における RWD の信頼性（Reliability）の要求に応えるため、以下の取り組みを実施している。

- レジストリプロトコール、評価手順書やデータマネジメント計画書、モニタリング計画書、query 管理手順といった文書の整備データ管理の透明性を高めている。これらは、PMDA が求める一連の文書類を網羅していると考えており（表 3-④-1）、PMDA とのレジストリ相談でも共有されている。
- データ修正履歴、監査証跡（Audit Trail）、アクセス権限管理、入力内容に対する論理チェックなど、品質保証の基本的枠組みを導入している。
- 中央モニタリングと必要に応じてオンサイトモニタリングも実施可能にしており、すでに数施設でのオンサイトモニタリングも実施することにより、RBA を実施されている。

これらについては、Remudy-DMD では PMDA との対面助言を通じて、確認しつつ進められ、Regulatory Grade RWD に求められる適合性と信頼性を満たす希少疾患レジストリを目指して活動している。

5.TREAT-NMD との国際連携と今後の重要性

希少疾患における臨床開発においては、国際協調が重要であることは論を待たない。TREAT-NMD は、DMD や 脊髄性筋萎縮症（SMA） を中心とする神経筋疾患の国際研究基盤として、レジストリ標準化、臨床評価法の統一などを進めてきた。近年は、DMD/SMA の Common Dataset 改訂や国際 Pilot Study の実施により、薬事制度下での活用も踏まえた各国レジストリ間のデータ互換性をさらに高める取り組みが進展している。Remudy は TREAT-NMD Global Database Oversight Committee (TGDOC) のメンバーとして、登録項目やデータ品質基準に関する国際的な議論に参画している。日本から提供されるデータは、日本さらにはアジア地域を代表する情報源として活用されており、今後はアジア近隣諸国のレジストリとの連携も視野に入れる必要がある。国際共同開発を見据えた活用が広がるなかで、各国レジストリの役割はますます重要となっており、高品質な縦断データを提供する意義は大きい。さらには、DMD のみでなく他の筋ジストロフィー（筋強直性ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーなど）でも、同様な動きがある。

6.RWD 中でのレジストリの連携

今後は、電子カルテ（Electronic Health Record: EHR）やレセプト・DPC データとの連携、画像・バイオマーカー情報やゲノムデータの統合などにより、より多層的なデータプラットフォームとして発展させることが進むと思われる。新たな技術としての AI や機械学習を用いた予測モデル構築など、高度な解析手法の導入により、治療開発と個別化医療の双方に資するエビデンス創出も期待される。次世代医療基盤法¹²における今後の国内 RWD の連携、活用は注目すべき課題と考え、Remudy も認定事業者等と協議、連携を開始している。

おわりに

Remudy および Remudy-DMD は、患者・家族、医療者、研究者、企業、規制当局をつなぐプラットフォームとして、日本の神経筋疾患領域における中心的役割を担ってきた。レジストリの価値を持続的に高めるために、産官学患の多様なステークホルダーとの協働を通じて、希少疾患領域におけるエビデンス創出と医薬品開発の加速に寄与していくことが期待される。

<参考文献>

1. Nakamura H et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:60.
2. TREAT-NMD. (<https://www.treat-nmd.org>)
3. Matsushita S et al. Drug Discov Today 2019;24:4-8.
4. Takeshima Y et al. J Hum Genet 2010;55 (6) :379-88.
5. Mori-Yoshimura M et al. J Neuromuscul Dis 2018;5:193-203.

6. Okubo M et al. Orphanet J Rare Dis 2017;12:149.
7. Takeuchi F et al. J Neurol 2013;260:3023–9.
8. ICH Guideline E8 (R1) (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0030.html>)
9. ICH Guideline E6 (R3) (<https://www.pmda.go.jp/files/000277728.pdf>)
10. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 「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」について. 薬生薬審発 0323 第 1 号, 薬生機審発 0323 第 1 号. 2021 年 3 月 23 日.
11. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 「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」について. 薬生薬審発 0323 第 2 号, 薬生機審発 0323 第 2 号. 2021 年 3 月 23 日.
12. 内閣府. 次世代医療基盤法について (<https://www8.cao.go.jp/iryuu/gaiyou/gaiyou.html>)

3-⑤. RWD の外部対照としての活用可能性：REALISE 研究の成果から

三角 俊裕 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門
データサイエンス部 部長

大庭 幸治 東京大学大学院 情報学環・学際情報学府 教授

坂東 英明 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門
医薬品開発推進部 部長

1. 背景と目的

近年、リアルワールドデータ（Real-World Data: RWD）およびリアルワールドエビデンス（Real-World Evidence: RWE）の活用が、医薬品開発や薬事承認において注目されている。特に希少がんや希少バイオマーカー陽性例など、従来のランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial: RCT）の実施が困難な領域では、外部対照群としての RWD 利用が革新的医療の迅速な承認に寄与する可能性がある。しかし、RWD を薬事承認に活用するには、適合性と信頼性の担保が不可欠である。

2025 年 3 月に PMDA が発出した「外部対照試験に関する留意事項」¹でも、外部対照の利用は群間の比較可能性の担保が困難であり、さらに非盲検試験であることによるバイアス制御が困難であるという限界を踏まえた上で、計画段階から対象集団・評価項目・交絡因子調整・欠測データ対応を明確化する必要があると指摘されている。具体的には、適合性の観点では治験と整合する適格基準の設定、治療効果や予後に影響する背景因子の収集、評価項目の定義・タイミングの一致などが求められる。一方、信頼性の観点では、品質管理体制や電子的記録のバリデーション、原資料へのアクセス確保、手順の事前定義と記録保存が不可欠である。

こうした課題を踏まえ、REALISE 研究（本研究）は、電子カルテ由来データ、観察研究データおよび臨床試験データベースを用いて、外部対照群としての RWD の適合性を中心に検討し、その利用可能性と RWE 創出の実現可能性を評価することを目的とした。

2. 方法

本研究では、Flatiron Health 社の電子カルテ由来 RWD、SCRUM-Japan 関連研究（MONSTAR, GOZILA, GI-SCREEN 等）²の観察研究、ならびに承認申請実績を有する前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）を対象とした。また、臨床試験統合データベースである ARCAD のデータを参照し、有効性指標の比較を行った。評価項目は全生存期間（Overall Survival: OS）および無増悪生存期間（Progression-Free Survival: PFS）とした。OS はいずれのデータベースでも一次治療開始日を起点、死亡日を終点として定義でき、評価方法に大きな差はない。一方、PFS は画像評価の実施間隔や進行判定基準がデータベース間で異なる可能性がある。ARCAD では RECIST 基準による定期的な中央判定が行われており、RWD（Flatiron）では診療記録や主治医判断に基づく評価となる場合が多

い。本解析では、これらの評価方法の違いを考慮して比較を行った。対象は切除不能進行大腸癌患者で、一次治療として FOLFOX+ベバシズマブ療法を受けた症例を比較対象とした。

3. 結果

統計解析により、以下の結果が得られた。なお、SCRUM-Japan Registry は対象例数が少ないため、本解析から除外した。

- 患者背景：表 3-⑤-1 に切除不能進行大腸癌における重要な予後因子をまとめ、その欠測状況を示した。年齢・性別は全研究で完全に収集されていたが、Performance Status や BMI などの欠測状況は研究間で大きく異なった。
- OS：ARCAD 群 30.0 か月、SCRUM 関連研究群 38.6 か月、Flatiron 群 48.9 か月であり、Flatiron 群で長期生存が示された (図 3-⑤-1)。
- PFS：ARCAD 群 11.5 か月、SCRUM 関連研究群 10.9 か月、Flatiron 群 17.5 か月であった (図 3-⑤-2)。観察研究や RWD では進行判定が臨床判断に依存する傾向があり、評価頻度の差が結果に影響した可能性がある。

Performance Status は、がん臨床試験では必ず収集される一方、SCRUM 関連研究では収集されていなかった。Flatiron では 70.5% の症例で収集されており、観察研究で欠測していても電子カルテに戻れば取得可能な症例が多いことが示唆された。

Flatiron 群について観察された長期生存は、いくつかの要因に起因すると考えられる。

まず、より近年に診断や治療を受けた実臨床の集団を反映する Flatiron 群に対し、ARCAD や SCRUM 関連研究には比較的古い試験のデータを含むため、過去の症例について一次治療開始以降の追跡可能期間が長く、発生し得るかつ把握可能な死亡イベントが必然的に多いことが考えられる。

また、解析に使用された Flatiron のデータセットは、同意が得られた患者および SCRUM 関連研究に参加し、Flatiron のデータセットへの組込みに対して参加拒否をしなかった患者より構成されている。同意取得対象患者は同意時点で必ず生存していることから、長く生存している患者のデータに偏り、生存期間が実際よりも長く見える可能性がある。今後、オプトアウトにより死亡患者のデータを含めた上で再検討を行えば、ARCAD および SCRUM 関連研究との群間の同等性が高まる可能性がある。

最後に、本解析では、年齢および性別を共変量とした調整生存解析を実施したが、Performance Status や *RAS/BRAF* 変異などの予後因子が欠測しており、調整に含められなかったことにより、残余交絡が群間の生存曲線の差に影響している可能性がある。

4. まとめ

本研究では、切除不能進行大腸癌の一次治療患者データを用いて、電子カルテ由来データ、観察研究データ、臨床試験データベースの比較を行った。その結果、以下の知見が得られた。

- Performance Status や BMI などの欠測状況が研究間で差が大きく、データ品質や収集方法の標準化が課題である。
- 登録症例の観察時期や追跡可能期間などのデータソース間の相違が生存時間解析の結果に影響を及ぼし得る。
- RWD では同意取得の制限に起因するバイアスおよび収集時期が長期生存の評価に影響する可能性がある。

これらの結果は、外部対照群の設計には事前の解析計画策定、交絡因子の明確化、観察期間・評価方法の調整、欠測データの適切な扱いが不可欠であることを示唆している。本研究は、RWD が薬事承認に資する外部対照群としての活用可能性を示すとともに、適合性と信頼性の担保、そして規制当局との連携の重要性を明確にした。今後は、本研究で得られた知見を踏まえ、RWD/RWE を薬事承認に活用するために、データ収集および品質の確保、ならびに規制当局との協議による指針整備などが不可欠である。

表 3-⑤-1：患者背景項目における RWD と RCT の欠測状況

変数	ARCAD (N=1603)	SCRUM (N=703)	Flatiron (N=210)
年齢			
欠測, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非欠測, n (%)	1603 (100.0)	703 (100.0)	210 (100.0)
性別			
欠測, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非欠測, n (%)	1603 (100.0)	703 (100.0)	210 (100.0)
Performance Status			
欠測, n (%)	0 (0.0)	703 (100.0)	62 (29.5)
非欠測, n (%)	1603 (100.0)	0 (0.0)	148 (70.5)
BMI			
欠測, n (%)	54 (3.4)	703 (100.0)	210 (100.0)
非欠測, n (%)	1549 (96.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
RAS変異			
欠測, n (%)	629 (39.2)	617 (87.8)	4 (1.9)
非欠測, n (%)	974 (60.8)	86 (12.2)	206 (98.1)
BRAF変異			
欠測, n (%)	1367 (85.3)	640 (91.0)	56 (26.7)
非欠測, n (%)	236 (14.7)	63 (9.0)	154 (73.3)
原発巣 (左側/右側)			
欠測, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非欠測, n (%)	1603 (100.0)	703 (100.0)	210 (100.0)
転移巣数			
欠測, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非欠測, n (%)	1603 (100.0)	703 (100.0)	210 (100.0)

図 3-⑤-1 : 全生存期間 (OS) における RWD と RCT の比較

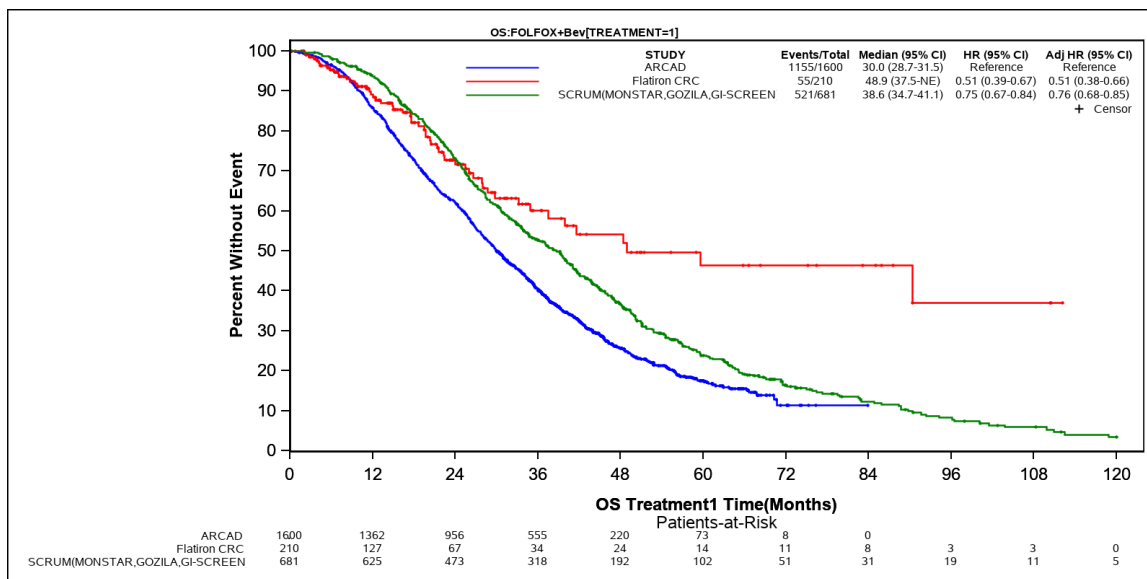
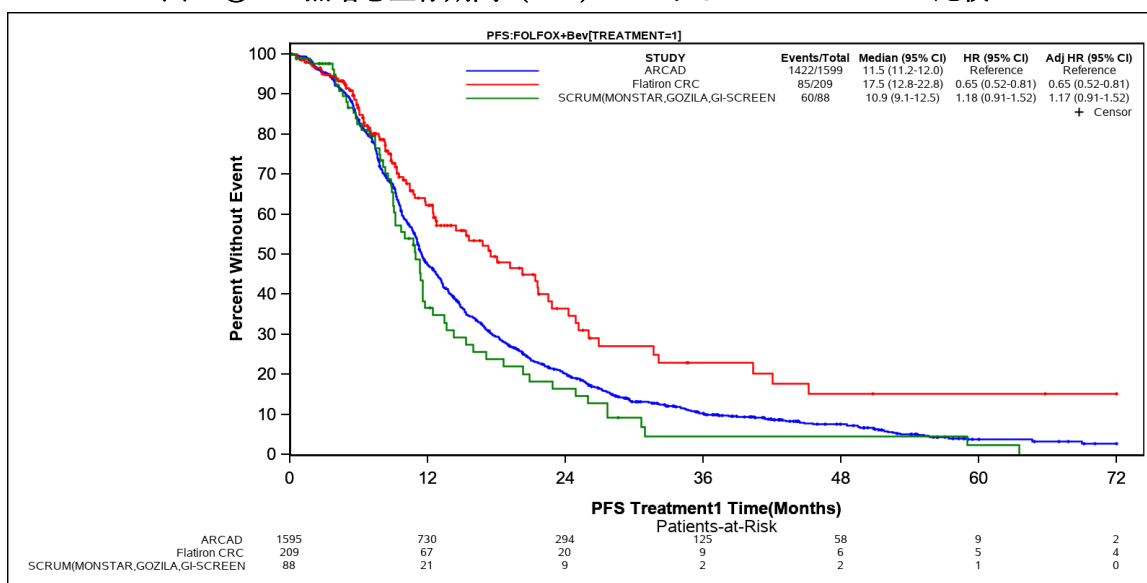


図 3-⑤-2 : 無増悪生存期間 (PFS) における RWD と RCT の比較



<参考文献>

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) . 外部対照試験に関する留意事項 (Early Consideration) . 2025 年 3 月 24 日.
2. Nakamura Y, Fujisawa T, Taniguchi H, Bando H, Okamoto W, Tsuchihara K, Yoshino T, Ohtsu A. SCRUM-Japan GI-SCREEN and MONSTAR-SCREEN: Path to the realization of biomarker-guided precision oncology in advanced solid tumors. Cancer Sci. 2021 Nov;112(11):4425-4432. doi: 10.1111/cas.15132. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34510657; PMCID: PMC8586659.

3-⑥. 海外における現状(Flatiron Health の経験)

田島 絵里 Flatiron Health K.K. (フラットアイアンヘルス株式会社)

はじめに

本稿では、リアルワールドデータ (Real World Data: RWD) およびリアルワールドエビデンス (Real World Evidence: RWE) の海外における薬事承認や市販後調査への活用に関して検討する。特に、2012 年以來電子カルテベースの大規模 RWD を構築し、レギュラトリーのユースケースを含め医薬品開発の全ライフサイクルに渡るデータ活用を支援してきた Flatiron Health の経験に基づき、日本における薬事上の RWD/RWE の活用のさらなる発展に向けて考察する。

1. レギュラトリーの意思決定における RWD の重要性

RWD の薬事申請への活用は、2010 年代後半から本格化した¹。米国では 2016 年に成立した 21st Century Cures Act により、米国議会が米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration : FDA) に対し RWD/RWE の評価プログラム創設を義務付けた。これを受け、FDA は 2018 年に Framework for FDA's Real-World Evidence Program² を公表し、RWE を規制上の判断に用いるための基本的な方針を提示している。同フレームワークでは、以下 3 点の評価方針に特に焦点を当てている。

- RWD が目的適合性を有している (fit-for-purpose) か
- RWE を生成する臨床試験やスタディデザインが、レギュラトリークエストに十分応え得る妥当な科学的エビデンスを提供しているか
- 当該試験が FDA の規制要件を満たしているか

同フレームワークは、RWE の審査プロセスの確立とその継続的な更新、FDA と外部ステイクホルダーとの連携、および RWE 活用に関する一連のガイダンス文書の発行など、FDA が推進する各種プログラムの基盤として位置付けられている。

FDA は 21st Century Cures Act 成立以前から、現在の RWE に相当するエビデンスを医薬品・生物製剤の承認審査に活用してきたが、フレームワークの公表以降は有効性の評価に RWE を組み込んだ申請が増加している³。特にがん領域では、2019 年に男性の HR+/HER2-転移性乳がんに対する palbociclib の適応拡大が承認された事例が注目を集めた⁴。このケースでは、Flatiron Health の乳がん RWD、IQVIA の保険者データベース、スポンサー企業のグローバル安全性データベースという 3 つのデータソースから得られたエビデンスを用い、臨床試験を新たに実施することなく適応拡大が実現している。臨床試験の実施が困難な希少疾患や希少サブタイプ・希少フラクションにおいて RWE に基づく薬事承認の可能性を示したものとして、日本でも製薬業界を中心に大きな注目を集めた。

米国、欧州、アジア各国の規制当局は、意思決定に RWD/RWE を適切に活用するためのガイダンスやホワイトペーパーを継続的に発行している^{5,6}。各国の規制環境は同一ではないものの、共通して重要視されているのは、RWD が適合性、信頼性を備えており、(fit-for-purpose) であるか、すなわち薬事上のリサーチクエストに対して目的に適した妥当な RWD が用いられ、その結果として得られる RWE が、対象とする患者集団および規制判断に照らして科学的に妥当なものとなっているかという点である。これは、単一の RWD があらゆるリサーチクエストに対応できるわけではないことも示唆しており、課題に応じたデータ選定の重要性を強調している。

2. RWD/RWE のレギュラトリーにおける活用に関する FDA のスタンス

FDA は、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) と並んで RWD/RWE の薬事上の意思決定における使用について、表 3-⑥-1 の通り、多くのガイダンス文書を発行している。

表 3-⑥-1. FDA の RWD/RWE の薬事上の意思決定における活用に関するガイダンス (一部抜粋)

ガイダンス文書	公表時期	概要
Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations ⁷	2018 年 7 月	臨床試験における電子カルテデータ使用時のベストプラクティスと要件を提示したガイダンス。データの完全性・真正性を確保するための記録管理、監査証跡、データ移行・変換の手順、システムのバリデーションやセキュリティ要件などを提示。
Framework for FDA's Real-World Evidence Program ²	2018 年 12 月	21st Century Cures Act に基づき策定され、新規適応追加や市販後要件に関する承認判断に RWD/RWE を活用する際の評価基準や方向性を提示。FDA による各種 RWE 関連ガイダンス公表の基盤として位置付けられている。
以下 Framework for FDA's Real-World Evidence Program の一環として公表されたガイダンス例		
Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products ⁸	2023 年 2 月	外部対照試験を通じて医薬品・生物製剤の有効性や安全性を評価する際の試験デザイン・解析上の留意点を提示。RWD を含む患者単位データの活用に重点を置く。
Considerations for the Use of	2023 年	RWD を活用した様々な臨床試験における FDA の

Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products ⁹	8月	Investigational New Drug (IND) 規則の適用可能性や、特に非介入試験における試験デザインに関する当局としての期待事項を提示。
Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data ¹⁰	2023年 12月	医薬品等の承認申請に RWD を活用する際に、臨床試験データで求められるデータ標準を RWD に適用する上での考慮事項（例：CDISC SDTM へのマッピング）を提示。
Real-World Data: Assessing Registries to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products ¹¹	2023年 12月	レジストリデータを薬事上の意思決定に活用する際の考慮事項について提示。 （例：適合性と信頼性の評価、他データソースとの結合）
Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products ¹²	July 2024	医薬品や生物製剤の有効性・安全性に関する薬事上の意思決定に RWD を活用する際の考慮事項を業界向けに提示。 （例：適切なデータソースの選定、研究デザインの妥当性、データの追跡可能性や品質管理）

新薬や生物製剤の有効性の評価においては、データの出所や研究デザインにかかわらず、適切に管理された試験に基づく適合性と信頼性を揃えたエビデンスの提出が求められる。

一方で RWD は多様な情報源から得られており、一般的に医薬品の臨床試験の実施基準（Good Clinical Practice : GCP）に沿って収集されていないため、データ品質・完全性・信頼性の評価が複雑となる。データ収集方法のばらつき、欠測データ、不正確性およびバイアス、また場合によっては品質管理モニタリングの不十分さなどが代表的なリミテーションとして挙げられる。しかし、データ品質の特性を明確化し、研究デザインとデータソースを明確に定義して計画した上でリサーチクエスションに対する RWD の適合性を評価し、潜在的なバイアスを考慮することで、RWD を薬事上の意思決定に活用する取り組みは着実に進められている。

3. Flatiron Health のレギュラトリーに関する経験

3.1 スポンサー企業及び規制当局とのコラボレーション

Flatiron Health は、過去 10 年以上にわたり、がん医療の向上に資する研究等に活用可能な電子カルテ由来のがん RWD を構築してきた。米国ではがんコミュニティクリニックおよび学術医療機関とのパートナーシップを通じ、米国の医療保険の携行性と責任に関する法（Health Insurance Portability and Accountability Act : HIPAA）およびその他関連法的・倫理的要件を遵守し、全米の 500 万人以上のがん患者の日常診療情報への安全なアクセス基盤を確立している。

電子カルテ上のデータについて、患者属性、来院日、検査値などの「構造化データ」を標準化した上でデータセットに組み込むだけでなく、プログレスノートや病理、放射線、バイオマーカー検査レポートなどの「非構造化データ」からも有用な臨床情報を効率的に抽出している。構造化・非構造化データ双方に由来するがん種別のデータセットを構築することで、それぞれの疾患領域における特定の遺伝子変異や病期等に基づき対象患者集団を正確に特定し、当該集団におけるリアルワールドエンドポイント（例：実臨床下の全生存期間（Real-world Overall Survival; rwOS）、実臨床下の無増悪生存期間（Real-world Progression Free Survival; rwPFS）などの解析を可能としている。

データセットは、患者プライバシー保護のため、患者の再識別ができないよう非識別化処理を行った上で提供される。また、同一患者の臨床情報の縦断的かつ正確な紐付けを行うため、さらに承認申請への利用の際に規制当局による査察に対応するため、原資料への追跡が可能となるような技術基盤を構築している。これにより、RWD の信頼性担保の重要な要素であるデータの来歴（Provenance）および厳格な管理体制（Governance）を担保している。

薬事申請時の RWD の活用主体は通常スポンサー企業（製薬企業）であるが、がん領域の RWD 構築および RWE 生成に関する知見を有する立場から、Flatiron Health はスポンサー企業の規制当局との相談やブリーフィングパッケージの作成等も支援している。必要に応じて当局との議論にも直接参画し、RWD/RWE の活用可能性や適切な解釈に関する専門的見解を提供することで、開発計画の策定から承認審査プロセスまでの前進を後押ししている。

2018 年 1 月以降、2025 年 9 月現在、FDA、EMA を中心に、カナダ保健省（Health Canada）、台湾食品医薬品局（Taiwan Food and Drug Administration, TFDA）、韓国食品医薬品安全処（Ministry of Food and Drug Safety, MFDS）、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）などグローバルの規制当局への薬事申請を 36 件、米国の 506（c）規定に基づく市販後コミットメント調査・義務調査（Post-Marketing Commitments/Require-ments ; PMC/PMR）や製造販売後安全性調査（Post-Approval / Post-Marketing Safety Study; PASS）を 15 件支援してきた。

また、Flatiron Health と FDA の Oncology Center of Excellence とは、2016 年以来下記のようなテーマにおいてコラボレーションを継続している。

- 1) 薬事上の意思決定への RWE 活用のメリットと限界の検討
- 2) RWD を用いた研究デザインと分析方法の評価
- 3) 医薬品横断での、がん患者の治療や転帰に関する研究の実施

特に、当局が2) や3) のようなテーマについて民間企業と共同研究を実施していることから、当局の本領域に対する関心の高さが窺える。代表的な事例としては以下のような研究が挙げられる。

- 承認後の薬剤の実臨床における有用性の検討 ([Khozin et al, 2018](#)¹³; [Khozin et al., 2019](#)¹⁴)
- 電子カルテデータ由来の増悪・奏効など、リアルワールドエンドポイントの品質評価 ([Griffith et al., 2019](#)¹⁵; [McKelvey et al., 2024](#)¹⁶)
- 治療傾向・アウトカムの差に影響する因子の探索 ([Maignan, Fashoyin-Aje et al., 2022](#)¹⁷; [Liu, Mathur et al., 2023](#)¹⁸)

FDA に加え、NICE (英国医療技術評価機構) や Duke Margolis Institute for Health Policy などの組織とも共同で、薬事承認や医療政策、医療技術評価における RWD/RWE の活用方法や方法論について研究と議論を重ねている^{19,20}。薬事上の RWD/RWE の活用や方法論の検討を牽引する当局リーダーとの直接対話を通じ、当局の期待と懸念を理解した上でデータ構築方針の改善や RWE 関連の政策提言に繋げ、また薬事申請や市販後調査における製薬企業の効果的な RWD/RWE 活用を後押ししている。これらを基に 3.2 で述べるような使用事例を創出し、がん患者が有効な治療薬により早期にアクセスできるよう還元している。

3.2 Flatiron Health RWD の薬事上の意思決定における使用事例

Flatiron Health の RWD が薬事上の意思決定に活用された事例について下記に一部例示する。

表 3-⑥-2: Flatiron Health RWD の薬事上の意思決定における使用事例 (一部例示)

ユースケース	薬剤名	疾患領域	活用方法
新薬承認申請における外部対照群	Idecabtagene vicleucel	多発性骨髄腫	Flatiron Health の RWD を含む複数のデータソースより、実臨床におけるトリプルクラス曝露 (Triple-class exposed) の再発・難治性多発性骨髄腫患者の RWD の外部対照群を構築し、治験薬投与群の奏効率や無増悪生存期間を含む有効性指標と標準治療下でのアウトカムを比較し、単群試験を補完するエビデンスとして 2021 年の FDA 承認に活用 ²¹

	Elranatamab	多発性骨髄腫	Flatiron Health を含む 2 種類の RWD を用いて実臨床における再発・難治性多発性骨髄腫患者の 2 つの外部対照群を構築し、治験薬投与群と 3 つのコホート間での奏効率や奏効期間の比較を実施。 RCT の実施が困難な状況下で重要な参考資料として認められ、2023 年の EMA 承認に寄与 ²²
適応拡大・用量変更	Palbociclib	乳がん	Flatiron Health を含む複数の RWD と過去の臨床試験データを用いて、男性の HR+/HER- 転移性乳がん患者の有効性・安全性を評価し、2019 年に FDA による男性乳がんへの適応拡大の承認の根拠として活用 ²³
	Cetuximab	大腸がん、頭頸部扁平上皮がん	母集団薬物動態のモデリング解析結果 (FDA の Model Informed Drug Development (MIDD) のアプローチの一環) および Flatiron Health の RWD を用いて、投与レジメンを週 1 回から隔週へ変更しても有効性が維持されることが示され、2021 年に FDA により用量変更承認 ²⁴
疾患自然歴の研究	Amivantamab-vmjw	非小細胞肺がん	Flatiron Health の RWD を活用し EGFR Exon20 挿入変異非小細胞肺がん患者の標準治療下における全生存期間と無増悪生存期間を検証し、非小細胞肺がんの希少なサブタイプの対象集団におけるアンメット・メディカル・ニーズを示し、単群試験を補完するエビデンスとして 2021 年に EMA の条件付き承認に寄与 ²⁵ (なお、承認区分は RWD 単独の評価を示すものではなく、提出された総合的エビデンスに基づく規制判断の結果である。)
	Sotorasib	非小細胞肺がん	Flatiron Health-Foundation Medicine の臨床ゲノムデータベースおよび米国の AACR Project Genie のデータベースを用い、KRASG12C 変異を有する NSCLC 患者の rwOS、rwPFS を治療ラインごとに評価。標準治療におけるアンメット・メディカル・ニーズのエビデンスとして位置付けられ、2021 年に FDA による迅速承認に寄与 ²⁶
PMC / PMR (市販後コミ)	Ado-trastuzumab emtansine	乳がん	臨床試験の対象外であった、治療開始 60 日前以降に左室駆出率 (LVEF) が 40%~49% の患者を対象に、

ットメント調査・義務調査)			Ado-trastuzumab emtansine の実臨床下での安全性評価を実施。 Flatiron Health は電子カルテデータからの LVEF 情報の抽出手法を開発し、構築された RWD を用いて製造販売後安全性調査 (PASS) を行うことで、EMA によるラベル改訂の承認の早期化に寄与 ²⁷ 。
	(非公開)	非小細胞肺癌	FDA の PMC 要求に対し、高齢者・女性・民族的少数派など、臨床試験で過少評価される傾向にある集団における治療薬の有効性・安全性評価の目的で、FDA が Flatiron Health の RWD の目的適合性を承認。現在解析進行中。
HTA (医療技術評価)	Pembrolizumab	悪性黒色腫	Pembrolizumab の再発リスクの高い切除可能な悪性黒色腫の術後補助化学療法としての費用効果分析において、実臨床における局所再発から遠隔転移までの期間とその確率に関する RWE 創出に Flatiron Health の RWD を活用。 英国 NICE により有用なエビデンスとして認められ、イギリスの対象患者に当該治療へのアクセスの確保に貢献 ²⁸ 。
	Atezolizumab	非小細胞肺癌	英国 NICE の医療技術評価における 5 年生存期間の外挿方法の課題に対して、Flatiron Health の RWD を用いて転移性非小細胞肺癌の実臨床における全年生存期間のエビデンスを提示。費用対効果の良い治療として再評価され、適切な患者アクセスの確保が実現 ²⁹ 。

3.3 Flatiron Health RWD の薬事上の活用に見られる傾向

薬事上の意思決定に寄与する RWD の活用用途としては、第一に自然歴の解明が挙げられ、次に治験結果の解釈補助 (contextualization) を含む広義の外部対照群 (External Comparator Arms: ECA)、さらに市販後の PMR/PMC や PASS などにおける活用が続いている。より広範な開発プロセスにおいては、RCT 計画段階での適格基準の検討、治験のフィージビリティ評価、施設選定などにも RWD が用いられており、これらは求められるデータ品質の水準が比較的安く着手しやすい傾向にある。

日本では、特に palbociclib の事例のインパクトの大きさから、RWD の外部対照群としての活用が大きな注目を集めているが、米国における薬事上の RWD の適用範囲に大きな幅があることも言及に値する。

自然歴の解明や治験結果の contextualization では、前述のような RCT のオペレーション最適化・迅速化のための活用用途よりは高いデータ品質が求められるが、実臨床下の患者集団での標準治療傾向を把握できるという RWD の価値を発揮しやすく、開発プロセス自体の加速化・高度化、ひいては RCT に基づく承認プロセスの迅速化にも寄与する。そのため、製薬企業にとっては開発コスト削減や臨床開発成功の可能性向上といった大きなメリットがもたらされ、最終的に患者に還元できる価値も大きい。米国では、スポンサー企業が過去の治験からの経験則や数年前の先行研究だけでなく、最新のデータに基づいて臨床開発計画を策定する取り組みが定着しており、日本でも適用の余地は大きいと考えられる。

RCT の実施が困難な場合などに用いられる外部対照試験（externally controlled trials：ECT）では、承認判断に用いられるエビデンスとして、RWD に対して高い品質および信頼性が求められる。FDA は、外部対照試験（ECT）と外部対照群（external comparator arms：ECA）をそれぞれ定義し整理している⁸。（これらの用語の定義は規制当局によって異なる。）FDA は ECT について、プロトコルに従って治験薬の投与を受けた患者集団のアウトカムを、同じ治療を受けていない試験外の患者集団（外部対照群）のアウトカムと比較する試験デザインとして位置付けている。

一方、外部対照群（ECA）は、過去に治療を受けたまたは受けなかった患者集団（historical control）や、同時期に別環境で観察された集団（concurrent control）などを指し、自然歴研究や補完的解析の一部として活用されることもある⁸。Flatiron Health の実務経験に照らすと、ECA が単群試験結果の補完や文脈化を目的とする場合、治験薬投与群との直接比較を行う ECT と比較して、求められるデータ品質の水準は相対的に柔軟に扱われる傾向が認められる。

ECT については、データ品質の要求水準の高さから、FDA がその結果を基に RWE を substantial evidence として認めることはこれまで殆どなかった。一方で ECA は比較的实现可能性が高く、日常的にレギュラトリーエビデンスとして取り入れられている。例えばフェーズ 2 の単群試験結果の contextualization のために、RWD から得られる外部対照群が用いられるケースは非常に多い。この場合、フェーズ 2 の単群試験結果は substantial evidence として、RWD で構成された ECA の解析結果は supportive evidence として位置付けられるが、それでも substantial evidence の評価を後押しする上で非常に大きな役割を果たす。

米国では、医薬品承認時に FDA が法的根拠に基づいて実施を要求できる PMR および、スポンサーが合意して実施する PMC への RWD の活用、すなわち市販後における活用も拡大している。FDA によるガイダンス”Postmarketing Approaches to Obtain Data on Populations Underrepresented in Clinical Trials for Drugs and Biological Products”³⁰では、臨床試験において人種・年齢・性別などにより十分に代表されない集団を可能な限り組み入れることの重要性が示されている。どうしてもその実現が困難な場合には、早期に FDA と協議した上で、fit-for-purpose の RWD を用いてエビデンスを補足する可能性

も言及されており、RWD を活用した市販後調査に対する FDA の姿勢は概して前向きである。

さらに RWD 活用の成否には、活用計画や関係ステイクホルダーとのエンゲージメントの方法も大きく影響する。Flatiron Health がスポンサー企業の当局相談支援や FDA とのパートナーシップの中で得た知見からも、以下の点が FDA による RWD/RWE の薬事上の意思決定への組み込みに直結することを観察してきた。

- 規制当局とはできるだけ早期かつ事前に RWD 活用計画について協議の場を設ける
- 可能な限り、プロトコルや統計解析計画書（SAP）など、アプローチや解析方法を示す文書を事前に明確化する
- 初期段階の議論では、データ品質と利用目的への適合性（fit-for-purpose）に重点を置く
- RCT 等の従来のエビデンス生成手法が実施困難である理由について、説得力のある論拠を提示する

その他、Flatiron Health のデータに限らず、RWD が薬事申請パッケージに組み込まれても最終的に規制当局の意思決定材料として認められないケースでは、活用された RWD の性質や品質からレギュラトリークエストに合致しないと判断された（fit-for-purpose でない）場合の他、当局との事前相談や RWD 活用に関する事前の計画・試験デザインが不十分である場合、RWD のソース記録へのアクセスが不十分で当局による査察が制限される場合など、Provenance に課題があるケースもあるとされている¹。また前提として、仮にデータソースの品質が十分であったとしても、RWD/RWE の活用による非ランダム化アプローチを用いたエビデンス生成自体が当局にとって受け入れ可能と認められる必要がある。

Flatiron Health では、薬事における RWD/RWE 活用をさらに円滑化すべく、スポンサー企業が規制当局に直接提出可能な資料として、RWD/RWE の fitness-for-purpose の評価を支援する「Fit-for-Purpose Assessment (FFPA)」をテンプレート形式で提供している。この内容は、主に FDA が RWD/RWE の fitness-for-purpose を評価する枠組みである Oncology Quality, Characterization, and Assessment of Real-world Data (Oncology QCARD) Initiative³¹ に基づく他、FDA や EMA の各種ガイダンスとも整合している。加えて日本においては、薬事での利用を見据え米国同様に患者のソースデータへの追跡が可能な仕組みを取り入れ、品質担保や来歴担保の課題を解消できるような RWD 構築基盤作りを行っている。

4. まとめ

米国を中心とした海外では、多様な RWD の活用とトライアンドエラーを通じ、製薬企業、アカデミア、RWD 提供企業、規制当局といった全てのステイクホルダーが各事例から学びを得ながら、エコシステム全体として RWD 活用の経験を蓄積し、臨床開発のデータドリブン化を加速させている。

RWD 特有の制約も理解した上で、製薬企業は前例のない RWD の活用方法により市場を切り拓いたり、規制当局もガイダンス発信にとどまらず、自ら RWD を活用した研究実績を積み重ねている。外部対照試験のように最高水準のデータ品質を要する活用だけを最終目標とせず、医薬品ライフサイクル全体で RWD を活用しながら高速に学習を重ね進化させるプロセスそのものが、最終的に薬事申請での活用を実現している点は特筆に値する。こうした取り組みは、益々複雑化するがん治療やがん研究において臨臨床的・疫学的・薬事的に意義のある洞察を生み出し、ステイクホルダー全体に価値をもたらしている。

日本で RWD の薬事活用をさらに前進させるには、これまでの産官学での議論を踏まえ、全てのステイクホルダーが既に存在する RWD やリソースを活かして経験を蓄積し、その学びを迅速に次の実践に生かすことが不可欠である。スピード感を欠けば、日本は RWD/RWE 活用において他の医薬品イノベーション拠点の国々に遅れを取り、近年顕在化しているドラッグラグやドラッグロスの課題をさらに深刻化させかねない。一方で、迅速かつ積極的に対応すれば、日本は RWD/RWE 活用の先進拠点としての地位を一層強化し、医薬品開発国としての国際的なポジショニングを高めることが可能と考えられる。承認申請に直結する狭義の利用に留まらず、開発初期の計画や、自然歴研究、治験結果の contextualization なども含めた、幅広い RWD の活用と実装からの学びの積み重ねこそが、薬事上での RWD 活用を切り拓く鍵となる。

<参考文献>

1. Grandinetti C et al. Keeping the end in mind: Reviewing U.S. FDA inspections of submissions including real-world data. *Ther Innov Regul Sci* 2025;59 (5) :956–62.
2. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. (<https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment>)
3. Wilson BE et al. Real-world data: bridging the gap between clinical trials. *eClinicalMedicine* 2024;104942.
4. How FDA, Pfizer, and Flatiron Health did it: Approval of Ibrance for men affords a glance at use of real world data. *The Cancer Letter* 2019;45 (16) .
5. European Medicines Agency. Real-world evidence. (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/scientific-guidelines/clinical-efficacy-safety-guidelines/real-world-evidence>)
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) . リアルワールドデータ (RWD) . (<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/standards-development/guidance-guideline/0008.html>)

7. U.S. Food and Drug Administration. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations: Guidance for Industry (. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-healthrecord-data-clinical-investigations-guidance-industry>)
8. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products. (<https://www.fda.gov/media/164960/download>)
9. U.S. Food and Drug Administration. Considerations for the Use of Real – World Data and Real – World Evidence To Support Regulatory Decision – Making for Drug and Biological Products: Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug>)
10. U.S. Food and Drug Administration. Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real – World Data: Guidance for Industry (. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-standards-drug-and-biological-product-submissions-containing-real-world-data>)
11. U.S. Food and Drug Administration . Real – World Data : Assessing Registries To Support Regulatory Decision – Making for Drug and Biological Products. (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products>)
12. U.S. Food and Drug Administration. Real – World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision – Making for Drug and Biological Products. (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/realworld-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory>)
13. Khozin S et al. Characteristics of real – world metastatic nonsmall cell lung cancer patients treated with nivolumab and pembrolizumab during the year following approval. *Oncologist* 2018;23 (3) :328 – 36.
14. Khozin S et al. Real – world outcomes of patients with metastatic non – small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors in the year following U.S. regulatory approval. *Oncologist* 2019;24 (5) :648 – 56.
15. Griffith SD et al. Generating real – world tumor burden endpoints from electronic health record data: Comparison of RECIST, radiology – anchored, and clinician – anchored approaches for abstracting real – world progression in non – small cell lung cancer. *Adv Ther* 2019;36:2122 – 36.
16. McKelvey BA et al. Evaluation of real – world tumor response derived from electronic health record data sources: a feasibility analysis in patients with metastatic non – small cell lung cancer treated with chemotherapy. *JCO Clin Cancer Inform* 2024;8:e2400091.
17. Maignan K et al. Exploring racial disparities in treatment patterns and outcomes for patients with multiple myeloma using real world data. *Blood Cancer J* 2022;12:65.
18. Liu Q et al. The association between baseline hepatic or renal function and clinical outcomes for patients with nonsmall cell lung cancer treated with a PD – 1/PD – L1 blocking antibody using real – world and trial data. *Clin Pharmacol Ther* 2023;113 (5) :1139 – 49.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) . Past research and projects (. <https://www.nice.org.uk/whatnice-does/our-research-work/our-projects-and-partners/past-research-and-projects>)

20. D' Ambrosio M et al. Operational tools and best practices to support electronic health record – sourced data quality, relevance, and reliability at the data accrual phase.
(<https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2025-02/Operational%20Tools%20and%20Best%20Practices%20to%20Support%20Electronic%20Health%20Record.pdf>)
21. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves idecabtagene vicleucel for multiple myeloma.
(<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fdaapproves-idecabtagene-vicleucel-multiple-myeloma>)
22. European Medicines Agency. New treatment option for heavily pre – treated multiple myeloma patients (<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-option-heavily-pre-treated-multiple-myeloma-patients>)
23. U.S. Food and Drug Administration. Supplemental approval letter for Ibrance (palbociclib) NDA 207103/S – 008.
(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2019/207103Orig1s008ltr.pdf)
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new dosing regimen for cetuximab.
(https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-newdosing-regimen-cetuximab?utm_medium=email&utm_source=govdelivery)
25. European Medicines Agency. Rybrevant:EPAR – Authorisation details.
(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant#authorisation-details>)
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to sotorasib for *KRAS*G12C – mutated NSCLC. (<https://www.fda.gov/drugs/resources-informationapproved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-sotorasib-kras-g12c-mutated-nsclc>)
27. European Medicines Agency. Kadcyla Assessment Report.
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/kadcyla-epar-h-c-2389-ii-0045-epar-assessmentreport-variation_en.pdf)
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) .Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non – small – cell lung cancer (Technology Appraisal TA770) (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta770>)
29. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) . Single Technology Appraisal. Atezolizumab in combination for treating advanced non – squamous non – small – cell lung cancer [ID1210] Committee Papers. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta584/evidence/appraisal-consultation-comm ittee-papers-pdf-6786024445>)
30. U.S. Food and Drug Administration. Postmarketing approaches to obtain data on populations underrepresented in clinicaltrials for drugs and biological products:Guidance for Industry (<https://www.fda.gov/media/170899/download>)
31. Rivera DR et al. The Oncology QCARD Initiative:Fostering efficient evaluation of initial real – world data proposals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024;33 (11) :e5818.

4. 事例から考える目的に応じた「適合性」「信頼性」 の現状と提案

4-①. 医薬品等の開発に資するデータ

坂東 英明	国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 部長
坂本 泰理	国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部トランスレーショナルリサーチ支援室 主任研究員
東岡 広樹	国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部トランスレーショナルリサーチ支援室 研究員
三角 俊裕	国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 データサイエンス部 部長

はじめに

薬事申請における Real-World Data (RWD) /Real-World Evidence (RWE) の活用事例を踏まえ、適合性および信頼性の観点から重要な要素を整理し、現場の実情に即したデータベース構築のあり方について提案する。想定する適合性および信頼性は、データを承認申請の評価資料として利活用し、規制当局が個票データを閲覧することを想定している。

1. Relevance (適合性)

開発分野の専門家の医師および医療者が、臨床開発の実務経験に基づき収集すべきデータ項目を明確にする。薬事利用を想定した場合、基本的には前向き観察研究による情報収集が求められるため、後向きでは収集困難な項目（例：背景因子、評価タイミング、患者同意情報など）を含め、過不足のないデータ設計が重要となる。さらに該当疾患において、想定される症例パターンを網羅した悉皆性のある症例登録を実施しておく必要がある。

臨床開発目的との整合性・比較可能性の確保

- データベース（レジストリ）に組み入れる症例については、将来の治験・臨床試験を見据え、治験と整合する適格基準を設定することが重要である。外部対照として比較を行う際には、対象集団や症例背景（ベースライン因子）が解析結果に大きく影響を与えるため、治療効果や予後等に影響する背景因子（多くの場合、治験で収集される背景因子と一致している）を網羅するかたちで情報収集することが望ましい。これらは種々の解析を行う際の交絡因子の調整において重要になってくる。
- 主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目についても、治験と同様の評価方法・定義で情報が取得できるよう、設計段階で検討する。
- 前向き観察研究を行う場合は、治験の観察期間や評価時点と整合するタイミングで評価を実施できる体制を整える必要がある。これらの時間軸の不一致は事後的な修正が困難なため、特に留意すべきである。

- 比較において臨床実地での標準治療に伴う毒性や併用療法が有意な交絡因子となる場合には、それらの情報もあらかじめ収集対象に含めておくことが望ましい。

データベース（レジストリ）構造の透明性

- レジストリをはじめとするデータベースは、アカデミアによって構築・運用されることが多く、データの利活用にあたっては、倫理的観点から「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（以下、倫理指針）に基づく研究倫理審査を受けた学術研究として実施するのが現実的である。
- その際には、研究目的、対象集団、資金源、運営体制について明確に研究計画書および公開文書に記載し、情報開示を行うことが望ましい。
- 利益相反についても、学術研究の枠組みの中で適切に把握・管理する体制を整えておくのが現実的である。
- 前向き観察研究としてデータを収集する場合には、最新の倫理指針に準拠し、薬事利用やそれに伴う規制当局によるデータ閲覧の可能性について明記したインフォームド・コンセント（IC）を患者から取得することが必要である。なお、侵襲や介入がない前向き観察研究の場合はオプトアウトも適用できる。

2. Reliability（信頼性）

現場の人員やリソースに応じた、現実的かつ薬事利用に耐えうる信頼性担保体制を構築する必要がある。

品質管理の実施状況の確認

- 治験や臨床試験で用いられる品質管理手順を踏まえつつも、観察研究に適した簡略化を行い、目的に応じた合理的な品質管理体制を構築する。
- 薬事利用を見据え、データ入力・保守・改訂・検証に関する業務手順書およびその実施記録をあらかじめ整備しておく。リソースの確保が難しい場合、データ作成の段階で必須の手順書から作成するなど、柔軟な対応は許容される。
- データの収集・管理過程における変更履歴や修正記録も含め、信頼性を担保するために必要なプロセスを体系的に記録・保存する。

電子的記録とシステムバリデーション

- 電子的に収集・保存された RWD については、医薬品の臨床試験の実施基準（Good Clinical Practice：GCP）や医薬品等の製造販売後安全管理の基準（Good Vigilance Practice：GVP）と整合するシステムバリデーションが必要である。
- 臨床研究に広く用いられている電子的データ収集システム（Electronic Data Capture：EDC）の多くは、一定の要件を満たしていると考えられるが、導入

に際してはベンダーに対し GCP/GVP 準拠の体制や証明書類の有無を確認する。

原資料との対応

- RWD/RWE を薬事承認の評価資料として活用する場合、審査や適合性調査において、データの元情報（原資料）にアクセス可能な体制を整えておく必要がある。
- 外部対照群の評価資料として利活用を目指す場合は、治験データと同様に、RWD の個票データに対しても原資料との整合性が求められることを前提に準備を進めるべきである。
- 利活用する症例が事前に確定している場合は、症例集積段階からモニタリングや原資料確認（Source Data Verification：SDV）をリスクベースのアプローチにより実施するのが望ましい。症例集積終了後に利活用対象が決定された場合は、データセット作成時に対象症例に限定してモニタリング・SDV を行うのが実務的に合理的である。

手順の事前定義と記録保存

- データクリーニング手順は、事前に明確に定義したうえで運用し、それに従った記録を保存しておく必要がある。
- レジストリの運営や解析の過程で手順や方法に変更が生じた場合は、その変更の内容・理由・実施時期などの経緯を記録として適切に残すことが求められる。

3. その他の留意点

● 統計解析計画

RWD/RWE を薬事申請に用いる際には、データをいかに客観的かつ再現性のある方法で解析するかが極めて重要である。特に、外部対照群を用いた解析では、データ特性や潜在的なバイアスの影響を十分に考慮し、科学的妥当性を担保する必要がある。PMDA が発出した「外部対照試験に関する留意事項」においても、外部対照群の設計にあたっては、解析計画の事前策定、交絡因子の明確化、観察期間・評価方法の整合、欠測データの適切な扱いなどを計画段階で明確にすることが求められる。

● 契約・閲覧体制の整備

薬事申請等の主体は通常製薬企業であるため、アカデミアが保有するレジストリとの間で、秘密保持、データ提供、記録保存、照会・再解析対応などを含む契約を締結する必要がある。信頼性確認のための閲覧・説明を可能とする体制を構築することが望ましい。

- **PMDA 相談の推奨**

レジストリの構築段階で、PMDA に「医薬品レジストリ活用相談」を申し込み、レジストリの運営に関する助言を受けることが推奨される。また、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を相談する「医薬品レジストリ使用計画相談」、利活用の対象が特定された時点では目的に即した適合性・信頼性が担保されているかを確認するため「医薬品レジストリ信頼性調査相談」を通じて PMDA と協議を行うことが望ましい。

医薬品等の開発に資するデータベース構築に関するまとめ

本邦における医療系データベース（レジストリ）の構築の多くは研究者が限られた予算の中で行われたものである。限られた予算の中で「適合性」においては収集項目・収集時期・実施体制など、「信頼性」においては手順書作成、記録保存、モニタリングなどについて、優先順位を定めて整備を行っていく必要がある、またその水準を定めた理由を説明できることが重要である。

薬事利用の成功確率を上げるためにも事前に PMDA と相談し、自分たちが定めた水準が許容されるか、何が不足しているかを議論しておくことが重要である。求められる水準とそのために必要なコストが定まれば、データを利活用する製薬企業の方針も定まるため、具体的な利活用が進んでいくと考える。

4-②. 医薬品安全性監視に資するデータ

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 ファーマコビジランス部会

はじめに

世界保健機関（World Health Organization：WHO）は医薬品安全性監視（Pharmacovigilance：PV）を「医薬品の有害な作用または医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」と定義している¹。日本でのPVにおける代表的なデータ活用事例を以下に整理した。

規制当局から公表されている事例 ²	製薬業界団体から公表されている事例
<ul style="list-style-type: none">● 製造販売後調査● 使用実態に関する検討● 安全性シグナルに関する検討● リスク最小化活動に関する検討	<ul style="list-style-type: none">● 製造販売後調査● 臨床試験計画作成・医薬品リスク監視計画（risk management plan：RMP）検討時の基礎情報把握● 規制当局照会事項への回答

医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）は、医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際会議である。ICHの使命は、限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指すことである³。

ICHで検討されるガイドライン（科学的・倫理的に適切と考えられる指針）のうち、M14「General Principles on Planning, Designing, Analysing, and Reporting of Non-interventional Studies That Utilise Real-World Data for Safety Assessment of Medicines」には、「Generation of robust evidence to be used for regulatory purposes depends on the reliability and relevance of the data and the application of sound methods to analyse such data」という記述が含まれている⁴。データの適合性、信頼性の観点に関しての詳細な要件については、ガイドラインも参照されたい。

1. Relevance（適合性）

PVにおける研究目的は以下の通り、極めて多岐にわたる。

- 製造販売後調査等による特定の有害事象の「薬剤間のリスク比較」
- 使用実態に関する検討として特定の有害事象の「発生頻度の推定」や「リスク因子の探索」及び臨床試験計画作成・RMP検討時の基礎情報把握

- 安全性シグナルに関する検討として、医薬品と未知の有害事象との関連の可能性を迅速かつ網羅的に探る「シグナルの検出」と、検出された事象の臨床的な詳細や薬剤との関連性を検討する「シグナルの評価」リスク最小化活動に関する検討として特定の有害事象の「リスク最小化策の有効性評価」
- 規制当局照会事項への回答
など

PV 活動においてリアルワールドデータ（Real-World Data：RWD）の適合性を評価する際には、データソースの限界を認識し、目的に応じて最適なデータソースを選択する視点が不可欠となる。

目的との整合性

- ICH M14 にて「データソースに含まれる患者集団が、研究の結論を一般化したい対象集団を適切に代表しているか。」という内容が考慮されているが、利用するデータベースがカバーする医療機関の種類や保険者の特性により、患者集団に偏りが生じる可能性があるため、結果の一般化可能性については慎重な検討が必要である⁵。
- ICH M14 にて「研究目的（特に希少な曝露やアウトカムの評価）に対して十分な症例数を確保できるか。また、患者を長期間追跡できるか。」という内容が考慮されているが、患者の医療機関変更や保険者の変更により、追跡が中断される可能性がある。また、希少事象の検討では十分な症例数を確保できない場合がある。
- ICH M14 にて「研究に必要な曝露、アウトカム、共変量がデータソースに十分に記録されているか。」という内容が考慮されているが、利用するデータベースの種類（レセプト、電子カルテ等）により、収集可能なデータ項目は異なる。特に、臨床検査値や生活習慣等の重要な共変量が不足することがある。
- 研究目的に完全に適合するデータが存在することが理想ではあるものの、現実の RWD でそのようなデータを見つけるのは現状困難であることが多い。そのため研究目的によって、どの適合性の側面を最も重視すべきか判断する必要がある。

例えば、未知の有害事象との関連の可能性を迅速かつ網羅的に探る「シグナルの検出」・検出された事象の臨床的な詳細や薬剤との関連性を検討する「シグナルの評価」が目的の場合、個々の症例の臨床的な詳細さよりも、迅速性と網羅性が優先されるであろう。この場合、多数の患者をカバーするようなデータベースが適合する場合が多いと考えられるが、レセプトデータベースを利用する場合は臨床検査値などの共変量が不足しているという限界を認識した上で活用することが求められる。

一方で、特定の有害事象の「リスク因子の探索」や「薬剤間のリスク比較」が目的であれば、交絡因子となりうる臨床検査値や生活習慣、疾患の重症度といっ

た詳細な共変量が記録されていることが重要となる。この目的のためには、電子カルテ（Electronic Health Record：EHR）データベースや特定の疾患レジストリがより高い適合性を持つと考えられる。

比較可能性の確保

- バイアスや共変量の欠測が研究結果に与える影響の大きさを評価し、そのデータが目的に対して適合しているかを判断するためのアプローチとして代表的な手法が、定量的バイアス分析（Quantitative Bias Analysis：QBA）である。QBAにより、測定できなかった交絡因子や曝露・アウトカムの誤分類といった、データの不完全性が研究結果にどの程度の影響を与えうるかを定量的に評価可能となる。

データベース（レジストリ）構造の透明性

- 日本の PV 活動においても、医療情報データベースの特性を理解し、その限界を認識することは重要である。「製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について」では、医療情報データベースを利用した調査の留意点として、利用できる調査項目が網羅的でない可能性や、得られた結果の一般化可能性について考慮する必要があることなどが示されている⁵。
- 後述のデータの信頼性に際しても、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）が説明を求める内容に含まれる。

2. Reliability（信頼性）

ICH M14 では Reliability を、「data accuracy」・「data completeness」・「data traceability」・「data provenance」を含む概念として定義している。

また、PV で規制目的のためのデータ活用を進めるうえで、PMDA は活用するデータの信頼性を説明できることを求めている^{6,7}。DB 調査管理ツールに基づき信頼性を確認し、懸念点があれば PMDA に「医薬品レジストリ信頼性調査相談」・「医薬品データベース信頼性調査相談」を申し込み、信頼性に関する助言を受けるとよい⁸。

品質管理の実施状況の確認

- PMDA の求める「情報源から収集した医療データの品質管理・品質保証に関する内容」の説明に含まれると考えられる^{6,7}。

電子的記録とシステムバリデーション

- PMDA の求める「システム及びその運営の概略（個人情報保護に関する事項を含む）」の説明に含まれると考えられる^{6,7}。

原資料との対応

- PMDA の求める「データフロー図」、「利用するデータ種別の情報」、「情報源から収集した医療データの品質管理・品質保証に関する内容」の説明に含まれると考えられる^{6,7}。

手順の事前定義と記録保存

- PMDA の求める「データベースに係る主な業務手順書の概略（一覧・内容など）」の説明に含まれると考えられる^{6,7}。

3. その他の留意点

レジストリ活用

- レジストリは計画書に基づく評価対象の情報取得と手順の規定により、データの品質を保証する。これにより、不十分なデータや欠測を抑え、必要に応じ追跡情報の収集も可能である⁹。したがって、医薬品、医療機器、再生医療等製品の有効性・安全性評価のデータソースとして活用される可能性がある。
- PV におけるレジストリの活用事例として、製造販売後調査におけるアウトカムを真のケースと見なしバリデーションを不要とする例や、学会の協力で全例調査に活用する例などがある。ただし、疾患特異的な情報が中心であるため、比較対照群の構築に必要な情報が含まれていない場合もあり、目的に応じたデータソースの選択が重要である¹⁰。
- 現状、PV において最も活用されている RWD は病院レセプト（医療請求データ）であり、製造販売後データベース調査、市販後安全性評価、フィージビリティ調査、などに用いられている¹¹。また、活用されている RWD の大半は民間企業が保有する医療情報データベースである。したがって、それらの RWD にない特徴を有するレジストリの活用はさらなる発展をもたらす可能性を秘めている。

製造販売後調査でのデータ活用

- PV におけるデータ活用の事例として代表的なものはやはり製造販売後データベース調査であろう。製造販売後調査に占める製造販売後データベース調査の割合は年度ごとに変動が見られる¹²ものの、すでに調査本体・再審査申請を終了した製品も出てきている。
- 製造販売後調査の実施に関しては『「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」の一部改正について」の訂正について』に従い、承認審査の過程及び製造販売後に、有効性に関する具体的な検討事項が生じた場合に、当該事項を科学的に確認することが可能となる内容を検討する必要がある¹³。そのような検討に際し、これまでには対象集団・アウトカムをデータベー

スで定義できないなど目的に合致するデータが存在しないことなど、データの適合性を理由に製造販売後データベース調査の実施を断念するということが起こってきた。

- このような事態を避け、科学的に妥当で規制上も受容可能なエビデンスを構築するためには、計画段階で PMDA の相談制度などを活用し、利用するデータソースの適切性や調査計画の妥当性について規制当局と十分に議論し、目線合わせをしておくことも重要である。
- 前述のとおり、従来の RWD にない特徴を有するレジストリや公的データベースの活用には、データの適合性における課題を解決し、ひいては PV におけるデータ活用にさらなる発展をもたらすことを期待したい。

<参考文献>

1. WHO. Regulation and Prequalification (. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>)
2. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課。「医薬品安全性監視における医療情報データベースの活用とその事例」について. 2023 年 6 月 9 日.
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). ICH 医薬品規制調和国际会議. (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>)
4. ICH. ICH M14 draft Guideline reached Step 4 of the ICH process. (<https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines#14-1>)
5. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課。「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」について. 2023 年 6 月 9 日.
6. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 医薬品データベース信頼性調査相談. (<https://www.pmda.go.jp/reviewservices/f2f-pre/consultations/0113.html>)
7. 製薬協 PV 部会継続課題対応チーム. 6. 製造販売後データベース調査実施の手引き (https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/PV_202401_PMSDBGB.html)
8. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 再審査申請時の調査 (GPSP 実地調査/適合性書面調査). (<https://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/drugs/0006.html>)
9. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課。「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」について. 薬生薬審発 0323 第 1 号, 薬生機審発 0323 第 1 号. 2021 年 3 月 23 日.
10. 製薬協臨床評価部会タスクフォース 1. 製薬企業における疾患レジストリの利活用と患者参画型レジストリの動向. (https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/lofurc0000005itt-att/bd_rwd_202105-3.pdf)
11. 古藤諒・他. 製薬企業におけるリアルワールドデータの本邦での利活用に関する現状及び課題—日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 加盟各社に対するアンケート調査—. 薬剤疫学 2024 ; 29 : e2.
12. 宮崎真・他. 製薬企業における製造販売後データベース調査の現状とアウトカムバリデーションの実際. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2022 ; 53 (6) : 477-83.

13. 厚生労働省医薬局医薬品審査管理課・厚生労働省医薬局医薬安全対策課. 「「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」の一部改正について」の訂正について. 2024年8月15日.

4-コラム. MID-NET®の現状と将来展望

奥居 潤 慶應義塾大学医学部

MID-NET (Medical Information Database Network)®は2011年に構築が開始され、2018年4月に本格稼働した、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA) が運営する医療情報データベースです。全国9拠点31病院 (2024年12月現在) から電子カルテデータ、レセプトデータ (保険診療明細)、DPCデータ (診断群分類別包括評価)、さらに約360項目の検体検査情報が集積されており、2024年12月時点で登録患者は約830万人となっています。MID-NET®には、医療データ利活用の基盤として、4つの大きな特徴があります。第一に、GPSP (Good Post-marketing Study Practice) 省令に基づく品質管理体制のもと、受信・格納・処理等の各段階で品質確認とモニタリングを行い、信頼性の高いデータ提供が可能となっている点に強みがあります。第二に、臨床検査値のデータが利用可能であることが特徴的であり、多様なデータを組み合わせた多角的な分析により、実臨床に即した評価が可能となります。第三に、製造販売後データベース調査や添付文書改訂の根拠調査 (副作用モニタリング・医薬品安全性評価・使用実態把握等) を通じて、リアルワールドエビデンス (Real-World Evidence: RWE) の創出に幅広く活用されており、医薬品の安全対策に貢献している点が挙げられます。最後に、利用者支援体制が充実していることも大きな特徴であり、専門スタッフによる運用支援が整備されていることで、製薬企業やアカデミアにとっても利用しやすい環境が整い、医薬品の承認申請のための公益性の高い調査・研究へのさらなる活用も期待されています^{1,2}。

PMDAにおいては、MID-NET®を利用した「行政利活用」として、運用開始から合計で179件もの調査が実施されており³、COVID-19関連薬剤の使用実態調査、G-CSF製剤による血小板減少リスク評価、ビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症リスク評価と、ジェネリック医薬品の安全性評価などがその代表的な事例となっています。一方で、喫緊の課題として、企業の製造販売後データベース調査への利活用件数が想定より低調である点が挙げられます。PMDAはデータの規模を拡大する等の対策により、利活用の拡大を目指してきましたが、運用開始からの合計件数は15品目に留まっています^{3,4}。企業からの意見聴取の結果を反映し、リモートアクセスの実現や研修のeラーニング化、データベース調査の検討段階からの相談受付を行う等、積極的な対策を講じているため、今後の利活用実績増加が期待されます⁴。さらにPMDAは、アカデミアに対して

も MID-NET®の利活用を推進していく方針を打ち出しており、RWE 創出のための新たなデータソースとして、有力な選択肢となることが期待されます。また、近年の製造販売後データベース調査の実施件数は年間 7 件程度に留まっていますが⁴、業界全体として製造販売後データベース調査に限らず医療情報データベースの活用事例を増やしていくことが重要であると考えます。データの信頼性が担保された MID-NET®の利活用可能性について、まずは問合せ窓口（PMDA ウェブサイト参照）までご相談してみたいかがでしょうか。

<参考文献>

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）. MID-NET®シンポジウム 2024 ～新ステージへの幕開け～. MIDNET® の利活用促進に向けた取り組み. 2024 年 2 月 28 日.
(<https://www.pmda.go.jp/files/000267106.pdf>) 2025 年 7 月 22 閲覧.
2. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）. わかる！MID-NET®.
(<https://www.pmda.go.jp/files/000274413.pdf>) 2025 年 7 月 22 閲覧.
3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）. 安全対策業務. MID-NET の利活用状況.
(<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0010.html>) 2025 年 7 月 22 閲覧.
4. 山口光峰・他. MID-NET® Update 2024 MID-NET® のこれまで本企画の狙い. 2024 年 11 月 28 日. (<https://www.pmda.go.jp/files/000267106.pdf>) 2025 年 7 月 22 閲覧.

4-③. その他の RWE（診療ガイドラインなど）に資するデータ

坂東 英明	国立がん研究センター東病院	医薬品開発推進部門	医薬品開発推進部 部長
坂本 泰理	国立がん研究センター東病院	医薬品開発推進部門	医薬品開発推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室 主任研究員
東岡 広樹	国立がん研究センター東病院	医薬品開発推進部門	医薬品開発推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室 研究員
三角 俊裕	国立がん研究センター東病院	医薬品開発推進部門	データサイエンス部 部長

はじめに

薬事申請や市販後安全対策に用いることを想定していないその他の RWE には幅広い「適合性」および「信頼性」のデータが存在していると考えられる。本項では前向きにデータベースを構築する際に最低限求められる「適合性」と「信頼性」について考察する。

また、診療ガイドラインなどに RWE に基づく記載をする場合は、既存のデータベースをどのように選択し、データの特性を理解してどのように間違いのない RWE を導き出すかが最も重要と考えられる。そのために必要な主に「適合性」と「信頼性」における留意点をデータベース毎に考察する。

データベース構築に当たっての「適合性」と「信頼性」

1. Relevance（適合性）

薬事申請や市販後安全対策を想定していなくても、各国の規制当局が求めている適合性の概念は、一般的なデータベースを作る際には十分に参考になると考える。臨床開発の事例などを参考に、収集すべきデータ項目を明確にして、後向きでは収集困難な項目を事前に十分考察し、過不足のないデータを収集する。対象集団や評価項目の整合性を保ち、観察設計や交絡因子を考慮することで、比較可能性と再現性を担保した科学的に妥当なデータ構築を行うことが求められる。

臨床開発目的との整合性・比較可能性の確保

- 症例背景（ベースライン因子）を十分に収集しておくことで、背景を調整した様々な感度解析が可能となるが、収集項目を増やすほど現場の負担が大きくなる。必要最低限の項目を設定し、それに可能な範囲で項目を追加していくのが望ましい。

- 治験・臨床試験で用いる評価方法・定義は代表的かつ普遍的なものであることが多い。評価方法の将来展望も十分に見据えたうえで決定する。
- 前向き観察研究を行う場合は、治験の観察期間や評価時点と整合するタイミングで評価を実施することが望ましいが、現場の負担が大きい項目の一つである。求められる適合性を考慮のうえで規定し、さらにアロワンスをどのくらいに定めるかを決定する。
- 比較において臨床実地での標準治療に伴う毒性や併用療法が有意な交絡因子となる場合には、それらの情報もあらかじめ収集対象に含めておくことが望ましい。

データベース（レジストリ）構造の透明性

- レジストリをはじめとするデータベースは、アカデミアによって構築・運用されることが多く、データの利活用にあたっては、倫理的観点から「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（以下、倫理指針）に基づく研究倫理審査を受けた学術研究として実施するのが現実的であり、『医薬品等の開発に資するデータ』と同様の対応を行う。

2. Reliability（信頼性）

現場の人員やリソースに応じた、現実的な信頼性担保体制を構築する必要がある。また、欠測データの扱いについては、発生要因や影響を把握し、解析時に感度解析などで結果の頑健性を確認することが望ましい。

品質管理の実施状況の確認

- 簡潔なものでもデータ入力・保守・改訂・検証に関する業務手順書およびその実施記録を作成しておけば、後に薬事利用を考える事態になったときに利用できる可能性がある。計画段階で一度は考慮すべきである。
- データの収集・管理過程における変更履歴や修正記録についても、簡潔なものでも記録を残しておくことが望ましい。

電子的記録とシステムバリデーション

- 修正記録・監査証跡などが追跡可能な EDC（Electronic Data Capture）システムが望ましい。導入に際してはベンダーに対しそれらを確認する。

原資料との対応

- データの元情報（原資料）にアクセス可能な体制を整えておく必要はないが、患者同意があれば比較的後ろ向きにも対応できる部分である。薬事利用を考える事態になった際に必要に応じて整備を行う。
- モニタリング・SDV が必要と判断された場合、症例集積終了後の利活用対象に対するデータセット作成時に、対象症例に限定して実施するのが合理的である。

手順の事前定義と記録保存

- データクリーニング手順は合理的な範囲で定め、それに従った記録を保存しておくことが望ましい。
- レジストリの運営や解析の過程で手順や方法に変更が生じた場合も必要十分な範囲で履歴が確認できるように記録を残しておくことが望ましい。

既存データベースを解釈する際の留意点^{1,2,3}

リアルワールドエビデンス（RWE）の創出に利用される主要なデータソースとして、レセプトや診断群分類包括評価（DPC）に代表される診療報酬請求データ、電子カルテ（Electronic Health Record：EHR）データ、レジストリデータが挙げられる³。レセプトは診療行為や投薬・検査に関する請求情報を個別に記録したデータであるのに対し、DPCは主として急性期入院医療を対象に、診断名や主要処置に基づき包括的に評価・集計されたデータであり、両者はデータ構造や利用可能な情報の粒度が異なる。これらのデータベースをRWE創出の目的で二次利用する場合には、それぞれのデータ収集過程や運用上の特性を十分に理解したうえで解釈することが重要である⁴。

今回は「適合性」（臨床開発目的との整合性、比較可能性の確保、データベース構造の透明化）、「信頼性」（正確性、完全性、一貫性および追跡可能性）の観点から整理する。

1. 診療報酬請求データ

① 適合性

- 診療報酬請求データには、外来・入院を通じて診療行為や投薬・検査等の出来高情報を個別に記録したレセプトデータと、主として急性期入院医療を対象に診断名や主要処置等に基づき包括的に評価・集計されたDPCデータが含まれる。
- レセプトデータは、由来する保険者の種類や規模によって母集団が異なり、代表性・一般化可能性に制約がある。
- DPCデータは入院患者に限定され、かつDPC制度参加医療機関に由来するため、対象患者や施設が限定される点に留意が必要である。
- 記録される病名は臨床診断名ではなく保険請求上必要な「保険病名」である場合があり、解釈に注意が必要である。
- 検査結果や転帰に関する情報は含まれないため、診療内容や処方情報を組み合わせてアウトカムを推定する必要があり、アルゴリズムの妥当性検証のためアウトカムバリデーションが求められる。
- レセプトデータでは、保険者の変更により同一患者の継続的な追跡が困難となる場合がある。

- データを提供する事業者の運営体制やデータ品質保証体制を確認することが必要である。

②信頼性

- 診療報酬請求データは、標準化されたコード体系（例：ICD）に基づいて管理されており、一定の正確性は担保されているが、請求方法やコーディングの実務は施設や担当者によって差が生じ得る。
- レセプトデータは保険請求を目的として作成されるため、診療内容の記録は必ずしも臨床的観点での詳細性や一貫性を保証するものではなく、解釈には留意が必要である。
- DPC データは、診断群分類および包括評価の算定ルールに基づき、一定の枠組みの下で一貫して生成されるデータである一方、制度改定や算定ルール、運用変更により入力内容やデータ構造が変化し得る。そのため、DPC データを用いる際には、対象期間における制度・算定ルールの内容を明確にし、時期による差異が解析結果に及ぼす影響を把握・記録するなど、トレーサビリティを確保した解釈が求められる。

2. 電子カルテデータ

①適合性

- 登録施設が少数の場合は、患者属性や採用薬剤に偏りが生じる可能性がある。
- 施設数が多い場合でも、特定の病院群（大学病院・市中病院など）や地域に偏る場合がある。
- 電子カルテは医療機関ごとに情報管理方針やセキュリティポリシーが異なり、また各施設内でも部門システム（検査、病理、画像、薬剤等）が分散して運用されていることが多いため、必要なデータが必ずしも一元的に整理・格納されていない場合がある。
- 電子カルテベンダーやシステム構成の違いにより、マスターコード体系が施設間で異なる、あるいは標準コード（例：標準病名、標準薬剤コード等）が十分に使用されていない場合があり、施設間比較や統合解析の際には留意が必要である。
- データベース保有者によって利用可能なデータ項目が異なる。
- 自由記載を含む非構造化データからは、必要な情報を網羅的に抽出できないことが多く、解析可能な形（構造化データ）に整えるための処理が必要となる。
- 同一患者が複数の医療機関を受診した場合、施設間でのデータ連結が困難な場合が多い。
- データを提供する事業者の運営体制やデータ品質保証体制を確認することが必要である。

②信頼性

- 非構造化データの構造化や抽出処理に伴い分類バイアスが生じ得るため、用いた手法の妥当性評価および手順の文書化が重要である。
- 電子カルテデータでは、データクレンジングやデータバリデーションの実施方法や範囲がデータベースごとに異なる場合があり、正確性や一貫性に影響を及ぼす可能性がある。
- 病院情報に限定されるため、死亡情報は院内死亡または当該病院で把握できたものに限られる。正確な生存転帰を把握するためには、地域がん登録や全国がん登録など、他の公的データソースとの連結が必要となる。
- 欠測の状況や影響を解析時に適切に評価し、必要に応じて感度解析などで結果の頑健性を確認することが望ましい。
- 電子カルテデータに対しては、データ抽出・変換・加工の過程において、「誰が・いつ・どのような手順で処理を行ったか」が追跡可能となるよう、十分な透明性とトレーサビリティを確保することが特に重要である。

3. レジストリデータ

①適合性

- 登録基準により患者属性に偏りが生じる可能性がある。
- 同意を得られた協力的な患者に限られるため、選択バイアスが生じ得る。
- 臨床試験と並行して収集される場合、試験参加が困難な患者が多く含まれる可能性がある。
- データを提供する事業者の運営体制やデータ品質保証体制を確認することが必要である。

② 信頼性

- データ入力手順はレジストリごとに異なり、正確性は手順や遵守状況に依存する。
- データクリーニング・モニタリング・監査等の品質管理体制の有無が信頼性を大きく左右する。
- 更新頻度や追跡率が不十分な場合、信頼性が低下する。

データソース	適合性における主要留意点	信頼性における主要留意点
診療報酬請求データ（レセプト・DPC）	<ul style="list-style-type: none"> － 保険者・制度参加施設に依存し、母集団の代表性が限定され得る 	<ul style="list-style-type: none"> － 請求目的データであり臨床的精緻性は限定的 － コーディング実務差や制度改定によりデータ特性が変動し得る

データソース	適合性における主要留意点	信頼性における主要留意点
	<ul style="list-style-type: none"> - 保険病名であり臨床診断と一致しない場合がある - 検査値や詳細転帰が不足し、アウトカム定義に工夫が必要 	<ul style="list-style-type: none"> - 制度・算定ルールの時期特性を踏まえた解釈とトレーサビリティ確保が必要
電子カルテデータ (EHR)	<ul style="list-style-type: none"> - 参加施設や地域により患者特性が偏る可能性 - 施設間データ連結が困難な場合がある - 非構造化情報の活用には追加処理が必要 	<ul style="list-style-type: none"> - 抽出・構造化・クレンジング手法に依存しバイアスが生じ得る - 欠測・転帰把握（特に死亡情報）の限界 - データ加工過程の透明性・記録管理が重要
レジストリデータ	<ul style="list-style-type: none"> - 登録基準・同意取得過程による選択バイアス - 収集目的に依存した症例構成 	<ul style="list-style-type: none"> - 入力手順・モニタリング体制に依存 - 追跡率・更新頻度が信頼性を左右

<参考文献>

1. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会. リアルワールドデータを承認申請等に活用するための3つの要件と7つの提案. 2021.
2. 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会. 製薬企業におけるRWDの活用促進に向けて～現状, 課題, 論点整理, 将来展望～. 2020.
3. Corrigan – Curay J et al. Real – World Evidence and Real – World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness. JAMA 2018;320 (9) :867 – 8.
4. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA’s Real – World Evidence Program. 2018.
5. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of real – world data in non – interventional studies to generate real – world evidence. 2023.

5. リアルワールドデータ保有者が利用者へ開示すべき 内容の提案

5. リアルワールドデータ保有者が利用者へ開示すべき内容の提案

坂本 泰理 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門
医薬品開発推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室 主任研究員

希少疾患を対象とする医薬品・医療機器の開発では、対象症例の少なさからランダム化比較試験（RCT）の実施が困難なケースが多く、単アーム試験の実施を余儀なくされることがある。このようなケースにおいては、Real-World Data（RWD）を単アーム試験のコントロールデータとして活用することで比較検証が可能となるケースがある。同時に RWD の活用には、開発コストの削減、ドラッグラグの解消、プラセボ投与に伴う倫理的課題の解決といったメリットがある。しかしながら、RWD を活用した薬事承認の事例は国内外ともに多くない。国内では疾患レジストリデータを評価資料として活用した事例は「TRIUMPH 試験」¹など多くはなく、国外においても FDA が公表している RWE を用いた承認申請事例では「Prograf (tacrolimus)」²など、まだ数えるほどしかないのが現状である³（表 5-1）。その要因として、医薬品審査におけるエンドポイント評価に対し、RWD の品質が十分に確保されていないケースが多いことや、RWD データベースの構築における品質管理や品質保証の整備が不十分であることが挙げられる。日本の規制当局である PMDA をはじめとし、各国規制当局は RWD の品質管理や活用手法に関するガイダンス等を公表してはいるものの、内容にはばらつきがみられる。その為、データベース管理運用している組織（以下、データベース保有者（DB 保有者））は、具体的な手順が明確に把握できず、データベース構築や活用に向けて試行錯誤を繰り返す状況が続いている。また、審査基準に関しても当局からは明確な判断基準が示されておらず、申請ごとに個別評価が行われるため、申請者（以下、データベース利用者（DB 利用者））は RWD を活用した場合、それが評価対象として扱われるか否かの事前判断が難しい状況にある。これらの活用可否については申請前相談などで行われるが、そこでも利用可否について決定できない、もしくは利用不可であると判断されるケースを経験している。その理由として RWD を比較コントロールデータとして利用するとしても、RCT のようにランダム化割付が行われておらず、交絡因子を除くことが出来ない可能性を問題視されるためである。そのような問題をクリアするためにも RWD を比較コントロールデータとして扱う場合は、交絡を低減する方法として外部対照として適切な症例の抽出、後ろ向きでは収集できない定められた間隔での診断結果の前向きな収集、適切な解析方法などを事前に検討・調整しておくことが重要となる。そのためには利用者は、利用を予定している RWD がどのような集団であるか、また、どのような交絡因子が含まれる可能性があるのか、どこまで試験の対象群として利用可能な集団であるかなど、リミテーションを含めて理解したうえで事前に活用を検討する必要がある。

表 5-1 : RWE を用いた承認申請事例

Drugs and identifiers	Approval period	Indication / Target Disease
Defibrotide sodium	PMDA	Hepatic veno-occlusive disease (VOD)
Cerliponase alfa	PMDA	Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease (CLN2)
Olipudase alfa	PMDA	Acidic sphingomyelinase deficiency (ASMD)
Pertuzumab/ Trastuzumab	PMDA	Unresectable advanced or recurrent HER2-positive colorectal cancer
Vosoritide	PMDA	Achondroplasia (ACH) prior to epiphyseal closure
Selumetinib sulfate	PMDA	Plexiform neurofibromas (PN) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1)
Trastuzumab deruxtecan	PMDA	Unresectable advanced or recurrent HER2(ERBB2) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)
Lonafarnib	PMDA	Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) and the processing-deficient progeroid laminopathies (PDPL)
Actemra (Tocilizumab)	FDA	Treatment of hospitalized patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or invasive mechanical ventilation, or ECMO
Aurlumyn (Iloprost)	FDA	Treatment of severe frostbite in adults to reduce the risk of digit amputations
Nulibry (Fosdenopterin)	FDA	Treatment of Molybdenum Cofactor Deficiency (MoCD) Type A
Orencia (Abatacept)	FDA	Prophylaxis of acute graft-versus-host disease (GVHD) in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation
Prograf (Tacrolimus)	FDA	Prevent organ rejection
Vijoice (Alpelisib)	FDA	Severe manifestations of PIK3CA-related overgrowth spectrum who require systemic therapy
Vimpat (Lacosamide)	FDA	Partial-onset seizures(POS)
Voxzogo (Vosoritide)	FDA	Treatment of achondroplasia in pediatric

Data were adapted from Asano et al.¹⁰ and from information available on FDA website.¹¹

しかしながら、利用者は RWD の利用を検討した際に DB 保有者に対して利用相談を積極的にしにくいという声がある。2024 年 8 月 2 日に SCRUM-Japan Registry 研究の一環として国立がん研究センター東病院と製薬協と共催で実施した「SCRUM-Japan Registry 意見交換会」では、DB 利用者となる製薬企業と承認申請における RWD 活用について、意見交換およびアンケート調査を行った。そこでは「コストの不明確さと品質基準や手順が不明確であることから、薬事承認や市販後調査に対して有用であるか判断しにくく、利活用検討の妨げとなっている」「保有データの情報を共有し、利用料金や相談窓口を明確にして欲しい」「利用を検討する際の情報取得や相談を容易にして欲しい」「特定症例の登録数な

ど、条件検索を無料で実施可能にすることで窓口を介さずに検討できる体制を構築して欲しい」という意見をj得ている。利用者としては、利用相談前の事前検討が難しいことやコストおよび利活用時の有用性について不透明さを感じていることが分かった。また、利用者の立場として、データ利用について「直接口頭にて利用可能性の相談をするだけでも敷居が高い」、もしくは「利用不可と判断した際に断りにくくなる懸念があり、相談しにくいと感じている」という声が届いている。これらの結果から、RWD 活用のユースケース増加には、RWD 利用を検討している利用者が窓口を介さずにデータベースについての情報を知ることが出来る環境が必要であると思われる。

それには、データベースがどのようなデータが収集されているのか、また、どのような管理運用が行われているのかといった情報が把握出来るカタログなどの公開が必要であると考え SCRUM-Japan Registry ではカタログ作成を進めている。そこで我々はカタログ作成を行うにあたり参考にするべき資料として以下の資料を用いた。

- DB 調査管理ツール⁴
- 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⁵
- 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⁶
- REQueST Tool⁷
- NICE real-world evidence framework⁸

これらの内容をもとに開示すべき内容項目を各種所有するデータの種類や利用用途に要否の判断が必要となる項目もみられるが、下記のように整理した。尚、以下内容の一部は FDA 「U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration」⁹ に記載されている内容も含めている。

1 データベースの基本情報

1.1 データベースの概要

データベースの基本的な情報として、データベースの目的及び計画、管理するデータベースの種類、規模、特性を提示する。

- 計画・目的
- データベースの分類
- 対象者の特性（登録選択基準）
- 登録データ数
- データサイズ
- 追跡調査状況（転院後の情報有無などを含む）
- データ収集期間 など

1.2 データ内容

データベースには、どのような項目のデータが収集されているか、また提供データの出力可能な形式などを提示する。

- データ定義書の開示可否
- データ項目一覧
- データ形式
- CDISC や OMOP などの規格対応 など

1.3 地域・対象集団の特性

所有するデータの母集団における代表性や利活用における利用可能性を評価する為提示する。特に国外 DB においては地域間の医療制度の違いや社会経済的要因がデータの特性に影響を与える可能性があることから、将来、国際的な利用の可能性がある場合、これらの情報を整備しておくことが望ましい。

- 国・地域
- 医療提供体制（病院レベル、プライマリケア等）
- 保険制度

1.4 データ利用範囲

個人情報保護法に基づく利用目的制限および学術研究例外の適用可能性を踏まえ、取得されている同意の範囲として、学術研究目的、企業による利用、営利目的での利用、薬事承認申請や規制当局対応への利用の可否について、利用者が判断可能となる情報を提示する。また、必要に応じて手順書、記録類を利用者へ閲覧可能とする契約が可能であるなどを提示する。

- データ利用範囲
- 対応可能範囲（データ提供、手順や記録類の閲覧可否、適合性調査の対応可否など）

2 データベース構築・運用情報

2.1 コンピュータ品質管理

データベース構築の際に行ったコンピュータバリデーションの記録や運用時のセキュリティ対策、バックアップ状況などの情報を提示する。

- コンピュータバリデーション記録

- セキュリティ対策（アクセス制御、暗号化、監査ログ等）
- バックアップ・リカバリー体制とその実施記録
- 障害発生時の対応手順と報告体制

3 データの品質と信頼性

3.1 データ収集・管理手順

データ収集および管理のプロセスを明確化するため、データ管理に関する手順書や記録類を提示する。また他システムからデータ転送される場合は、正しくデータが移行されていることを確認した記録を提示する。

- データ収集・入力手順
- データクリーニング基準・手順とその実施記録
- データ固定手順とバージョン管理
- 品質管理・品質保証手順とその確認記録

3.2 データ抽出・加工

既に解析可能なデータが集積されているデータベースにおいて、恣意的な抽出がされていないことや、偏りのない抽出を行うことが信頼性につながる。その為、対象症例データの抽出手順、データセット作成方法や記録類はデータ提供時もしくは利用時に必要に応じて提示出来るようにする必要がある。またデータ加工が行われた場合は、その目的や理由とその手順と記録を提示できるようにする。

4 統計解析

4.1 統計解析

欠損データ対応方法、統計解析における制限事項（リミテーション）、交絡因子への対応策等、データの科学的妥当性に関わる情報を提示する。

- 欠損データの発生状況
- 統計解析における制限事項とリミテーション
- 交絡因子への対応策とバイアス制御方法

5 個人情報保護と倫理的配慮

5.1 個人情報保護と倫理的配慮

個人情報保護に関する具体的な配慮事項、同意取得手順、データの匿名化処理方法等を提示する。

- 個人情報保護の手順
- IRB 承認状況と記録
- 同意取得手順（オプトアウト手順含む）

6 組織運営と継続性

6.1 運営体制の透明性

データベース運営における組織体制、各担当者の役割分担、業務委託の状況等を提示する。

- データベース管理責任者と組織体制
- 各担当者の役割分担と権限
- 業務委託の状況

7 財務基盤と事業継続性

7.1 財源基盤と事業継続性

データベースの長期的な維持運用には相当なコストが伴う。利用者にとって、研究計画期間中のデータベース継続利用可能性は重要な判断要素であるため、財務計画、資金調達状況、事業の継続性に関する情報を提示する

- 事業継続計画と財務安定性
- データベース維持・更新のためのリソース確保状況
- 長期的なサービス提供体制
- 事業終了時のデータ移管・保全計画

REQueST Tool や NICE real-world evidence framework では、国外では DB データの背景情報において地域間差によるデータの偏りなどを重要視した内容がみられているが、国内ではあまり要求されていない。これは、保険制度などによる地域間差または対象者による治療状況の違いによる影響を考慮しなければいけないデータの偏りが発生しうるからだと考えられる。NICE real-world evidence framework では使用目的に対するデータ集団の適格性やサンプル数など、細かく提示を求めているが DB 調査管理ツールでは「リミテーション」という形で広く要求されているなどの違いがみられる印象である。これらの違いは、国内資料は承認申請を前提とした内容となっているため作業手順など実際の運用やデータ出力までの質について重要視しており、国外では RWD 全体の内容と活用についての適格性を示すことを重視していると思われる。このように、今回対象とした資料は国内外、ガイドライン、調査ツールといった違いから内容に偏りがあるものの、DB 保有者として提示すべき情報などは広くとらえることが出来た。そこで我々はこの結果を踏ま

え、SCRUM-Japan Registry では以下の内容をまとめた提示用資料を作成している（表 5-2）。

表 5-2. SCRUM-Japan Registry におけるカタログ開示項目

1	組織体制	組織フロー
		委託業者一覧
2	資金運用状況	
3	登録状況	
4	データベースの種類	対象地域/参加医療機関
		データソース
5	契約	
6	研究計画書	
7	研究概要	
8	データベース	データベース構築
		データベース管理
9	バックアップ	
10	データセット	症例抽出手順
		データ出力形式
		データ定義
11	リミテーション	

RWD の利活用では、利用者が利用したいと考えているデータが、どのデータベースに格納されているのか、格納されているデータは利用目的に対して耐える質と量を保持しているのかを知ることから始まる。各種データベースは保有しているデータやその利用目的によって、利用者が必要とする情報は変わる為、格納されているデータの種類や数など「データベースの概要」については、すぐに提示可能な状態にしておくべきであると考え。合わせて、データ対象集団の偏りや、欠測などによるリミテーションも提示可能な範囲で示せるようにしておく、利用者にとってより利用に対する判断がしやすくなり有用な情報となる。また、最も多い利用者の要望は、データを利用した場合のコストである。これについては、利用するデータの量や、追加情報収集やモニタリングなど対応内容によって変わってくるため、事前に提示することが難しいところではあるが、おおよその価格を提示出来ることが望ましい。

また、参考となるが、国立健康危機管理研究機構で運用されているクリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）では、ホームページ（<https://cinc.jihs.go.jp/search/>）にレ

ジストリ検索機能を実装している。そこでは各レジストリデータベースの情報として、活動状況、管理機関・管理者、対象疾患、対象者の基準や人種多様性を含む範囲、プロジェクトの概要を検索・閲覧することが出来る。利用可能な症例数や詳細な運用、リミテーションなどに関しては把握することは出来ないが、利用者にとってDBを検索もしくは選択する際に有用であると思われる。

データベース保有者が、所有するデータベースの内容や状況など、利用者が知るべき情報を定時的に更新・提示し、さらにはその情報にアクセスしやすい環境をすることで、利用者による適切な利用判断を支援出来ると共に、RWDの利用促進につながり、さらなる利活用促進が期待される。

<参考文献>

- 1 Nakamura Y et al. Circulating tumor DNA – guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2 – amplified metastatic colorectal cancer:a phase 2 trial. Nat Med 2021;27:1899 – 903.
- 2 Wedam S et al. FDA Approval Summary:Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res 2020;26:1208 – 12.
- 3 FDA. FDA approves new use of transplant drug based on real – world evidence. 2021.
- 4 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). DB 調査管理ツール.
(<https://www.pmda.go.jp/files/000242129.zip>)
- 5 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 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. (<https://www.pmda.go.jp/files/000239820.pdf>)
- 6 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). 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. (<https://www.pmda.go.jp/files/000239817.pdf>)
- 7 EUnetHTA. Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST Tool)
(<https://www.eunetha.eu/request-tooland-its-vision-paper/>) [2026年3月現在, 当該URLは無効となっている]
- 8 NICE. NICE real – world evidence framework. (<https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9>)
- 9 FDA. Real – World Data:Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision – Making for Drug and Biological Products Guidance forIndustry (.
<https://www.fda.gov/media/152503/download>)
- 10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39749966/>
- 11 <https://www.fda.gov/science-research/real-world-evidence/fda-use-real-world-evidence-regulatory-decision-making>

第二部

6. RWD/RWE の利活用に向けた法的整備の現状と 展望

6-①. 次世代医療基盤法の概要

中村隆之 内閣府 健康・医療戦略推進事務局

1. 次世代医療基盤法とは

(1) 次世代医療基盤法の意義

医療分野の研究開発においては、当該研究や開発を基礎づけるための多くのデータが必要となる。「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報及び仮名加工医療情報に関する法律」（以下、「次世代医療基盤法」という。）は、医療分野の研究開発のためのデータの獲得・利活用を推し進めるための仕組みを構築することにより、健康・医療に関する先端的な研究開発及び新産業創出を促進し、もって健康長寿社会の形成に資することを目的として2017年5月に公布、2018年5月に施行された法律（当初の法律名は「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律」）である。

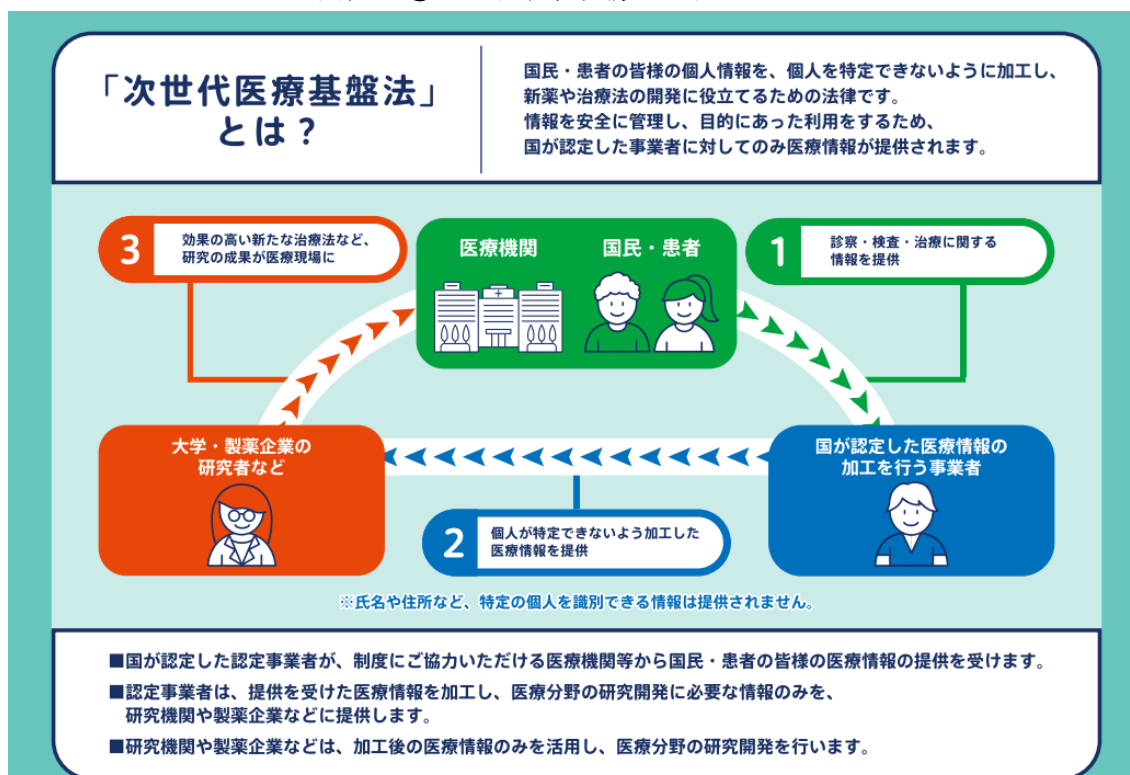
次世代医療基盤法は、個人の権利利益の保護を確保しつつ、医療機関等の医療情報取扱事業者が保有するデータの集約や名寄せを実現するための仕組みを設けるほか、「個人情報の保護に関する法律」（以下、「個人情報保護法」という。）の原則的規律による同意取得のための手続的負担を緩和する等のルールを定めることを通じて、リアルワールドデータを用いた医療分野の研究開発を推進するための法律である。

(2) 次世代医療基盤法の仕組み

次世代医療基盤法は、この原則的な同意取得の手続に代えて、本人又は遺族の求めがあれば提供を停止すること等所定の事項をあらかじめ本人に通知するとともに、主務大臣に届け出たときは、医療情報を、認定匿名加工医療情報作成事業者又は認定仮名加工医療情報作成事業者（以下、総称して「認定作成事業者」という。）に提供することができるという仕組みを定めている（次世代医療基盤法第52条及び第57条）。認定作成事業者は、医療情報の加工能力の有無や、安全管理措置が講じられているか等について国による審査を経て認定を受けた事業者であり、この認定作成事業者の元で加工が施されたデータが大学等の研究機関や製薬企業等の民間企業に提供される。

このように、次世代医療基盤法の制度は、個人情報保護法の特例として、厳格な加工能力や安全管理等に関する基準に基づき主務大臣の認定を受けた認定作成事業者が、①国民・患者に対する一定の通知手続を経た医療情報を、医療情報取扱事業者から取得すること、及び、②当該医療情報から作成した匿名加工医療情報又は仮名加工医療情報を、医療分野の研究開発を行う第三者に提供することを認める制度である（**図表 6-①-1¹** 参照）。

図表 6-①-1. 次世代医療基盤法とは



(3) 2023年改正法の概要

ア 改正の経緯

次世代医療基盤法の附則第5条に、いわゆる5年ごとに見直し規定が定められていることを踏まえ、2021年に次世代医療基盤法検討ワーキンググループ（座長：穴戸常寿東京大学大学院法学政治学研究科教授）が設置され、次世代医療基盤法の制度について以下のような課題が指摘された。

当時の次世代医療基盤法は匿名加工医療情報のみの利活用を想定する制度であり、匿名加工医療情報の利活用の仕組みは、①医学研究上有用なデータである希少な症例や特異値等を削除しなければいけない場合があり活用がしづらい、②いわゆる提供元基準の考え方に基づくと、匿名加工医療情報と元となる医療情報との間の対応表等を削除する必要があることから、患者個人の状態の時系列変化を追いかけるための継続的なデータ提供が困難である、③個別の匿名加工医療情報の信頼性を確認したい場合に、電子カルテなど元となる医療情報に立ち返った検証ができないといった限界があり、薬事目的での利活用を含めた医療分野の研究開発における有用性という観点からは課題がある、との指摘²がなされた。

また、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）等の公的データベースはそれぞれの趣旨・目的に即して整備されており、これらのデータベースと認定作成事業者の保有するデータベースとの連結解析を可能にすることは医療分野の研究開発の推進のために有用であるが、このような連結は認められていないといった

指摘³のほか、認定作成事業者に医療情報を提供する医療情報取扱事業者は急性期病院が中心であることから、急性期病院以外の医療機関や自治体等多様な医療情報取扱事業者を協力機関とする必要があるとの指摘⁴がなされた（図表 6-①-2 参照）。

図表 6-①-2. 「次世代医療基盤法検討 WG 中間とりまとめ」のポイント

「次世代医療基盤法検討WG 中間とりまとめ」（令和4年6月3日）のポイント

1. 医療研究の現場ニーズに的確に応える匿名化のあり方の検討

<匿名加工医療情報では対応できない研究現場のニーズ>

- ① 希少な症例についてのデータ提供
- ② 同一対象群に関する継続的・発展的なデータ提供
- ③ 薬事目的利用の前提であるデータの真正性を確保するための元データに立ち返った検証

➡ ○次世代法の認定事業者と利用者におけるデータ・ガバナンスを強化することにより、提供先での匿名性は維持しつつ、有用性の高いデータを提供できるような匿名化のあり方を検討する。

2. 多様な医療情報との連結・収集

(1) NDBなど既存の公的データベースとの連結に向けた検討

➡ ○診療報酬請求明細書（レセプト）を皆悉性高く把握できるNDBと連結解析できるよう検討する。

※ NDBとの連結解析により、例えば、次世代法認定事業者がデータを保有している病院への受診（入院）前後に、他の診療所等でのような受診をしたか把握でき、より精緻な研究開発が可能となる。

(2) 急性期病院以外の医療機関や自治体等のデータ収集の促進

➡ ○医療機関や医療保険者等に対して、医療情報の提供について検討を促す方策を検討する。
○ 質の高い疾患別レジストリを持つ学会や、健診情報などを持つ自治体などへの周知強化を検討する。

○ その他、医療機関におけるオプトアウト通知の方法について、運用面の工夫により医療機関の負担軽減を図ることや、認定事業者によるデータカタログ開示の促進なども検討する。

イ 改正概要

このような次世代医療基盤法検討ワーキンググループにおける議論を踏まえ、国民の権利利益を十分に保護しつつ、医療情報の利活用の更なる促進を実現するため、以下の改正がなされることとなった（図表 6-①-3 参照）。

(ア) 匿名加工医療情報の利活用に係る仕組みの創設

匿名加工医療情報に係る制度に加えて、希少疾患に関する研究、特異な検査値を活用したより精緻な研究等を可能とするため、「医療情報」と「匿名加工医療情報」の中間的な制度として、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないように医療情報を加工して得られる個人に関する情報である「匿名加工医療情報」を創設することとした（次世代医療基盤法第2条第4項）。

(イ) NDB等の公的データベースとの連結

認定作成事業者の作成する匿名加工医療情報に関して、認定作成事業者は、NDBその他の政令で定める公的データベースの匿名化情報の提供を受けること

のできる利活用者に対して、当該匿名化情報と連結して利用することができる状態にした匿名加工医療情報（以下、「連結可能匿名加工医療情報」という。）を提供することができることとした（次世代医療基盤法第31条第1項）。

(ウ) 医療情報の利活用推進に関する施策への協力

多様なデータを個人単位で統合したライフコースデータとしての利活用を実現し、より一層医療分野の研究開発に役立てていくために、医療情報取扱事業者は、認定作成事業者に対し医療情報を提供すること等により、医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報及び仮名加工医療情報に関して国が実施する施策に協力するよう努める旨の協力規定を設けた（次世代医療基盤法第4条）。

このように、2023年改正法においては、主に上記3つの点について改正がなされたが、このうち、以下では上記(ア)について、仮名加工医療情報の利活用に係る仕組みが創設され薬事承認に資するためのリアルワールドデータの利活用の道が開けたことに焦点を当てつつ紹介する。

図表 6-①-3. 次世代医療基盤法改正の概要

次世代医療基盤法改正の概要 (2023年5月26日公布、2024年4月1日施行)

1. 仮名加工医療情報の利活用に係る仕組みの創設
現行法による匿名加工医療情報の作成・提供に加え、 新たに「仮名加工医療情報」を作成し、利用に供する仕組みを創設 する。 「 仮名加工医療情報 ：他の情報と照合しない限り、個人を特定できないよう加工した情報。個人情報から氏名やID等の削除が必要だが、匿名加工医療情報とは異なり、特異な値や希少疾患名等の削除等は不要。」
1. 仮名加工医療情報の作成事業者の認定
▶医療機関等から本人通知に基づき医療情報の提供を受けて 仮名加工医療情報を作成・提供する事業者を国が認定 する。 (認定仮名加工医療情報作成事業者)
2. 仮名加工医療情報の利活用者の認定
▶認定仮名加工医療情報作成事業者は、安全管理等の基準に基づき 国が認定した利活用者に限り、仮名加工医療情報を提供 することができる。(認定仮名加工医療情報利用事業者) ▶認定仮名加工医療情報利用事業者は、 仮名加工医療情報の再識別及び第三者提供を禁止 (PMDA※等への提出や、認定仮名加工医療情報利用事業者間の共同利用は例外的に可能)。※医薬品の承認審査等の業務を行う(独)医薬品医療機器総合機構
3. 薬事承認に資するための仮名加工医療情報の利活用
▶薬事承認申請のため、認定仮名加工医療情報利用事業者から PMDA等に対する仮名加工医療情報の提供を可能 とする。 ▶PMDAが、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)に基づいて認定仮名加工医療情報作成事業者に対して行う 調査に対し、同事業者による再識別を可能とすることで回答 できるようにする。
2. NDB等の公的データベースとの連結
本法に基づく匿名加工医療情報と、NDBや介護DB等の公的データベースを連結解析 できる状態で研究者等に提供できることとする。 <small>※高齢者医療確保法に基づき、国民の特定健診や特定保健指導情報、レセプト情報を管理するデータベース</small>
3. 医療情報の利活用推進に関する施策への協力
医療情報取扱事業者に関し、 認定事業者への医療情報提供等 により国の施策への協力に努めることを規定。

2. 薬事承認における活用が期待される次世代医療基盤法の制度

(1) 仮名加工医療情報の利活用

ア 仕組みの概要

図表 6-①-4 のとおり、医療情報取扱事業者が一定の事項をあらかじめ本人に通知するとともに主務大臣に届け出たときは、医療情報を認定仮名加工医療情報作成事

業者に提供することができる点や、医療情報取扱事業者から医療情報を受領し得るのは厳格な加工能力や安全管理等に関する基準に基づき主務大臣の認定を受けた認定仮名加工医療情報作成事業者に限られる点は、匿名加工医療情報に係る制度と基本的に同様である。

他方で、仮名加工医療情報については、加工後の情報とそれ以外の他の情報を組み合わせることによって特定の個人を識別することができる状態にあることを否定するものではないため、仮名加工医療情報に係る本人が特定され、当該本人の権利利益が侵害されるおそれの程度が匿名加工医療情報とは異なる点に配慮する必要がある。このことから、匿名加工医療情報の制度と違い、仮名加工医療情報の制度においては利活用者側にも国の認定を求める仕組みとしている。

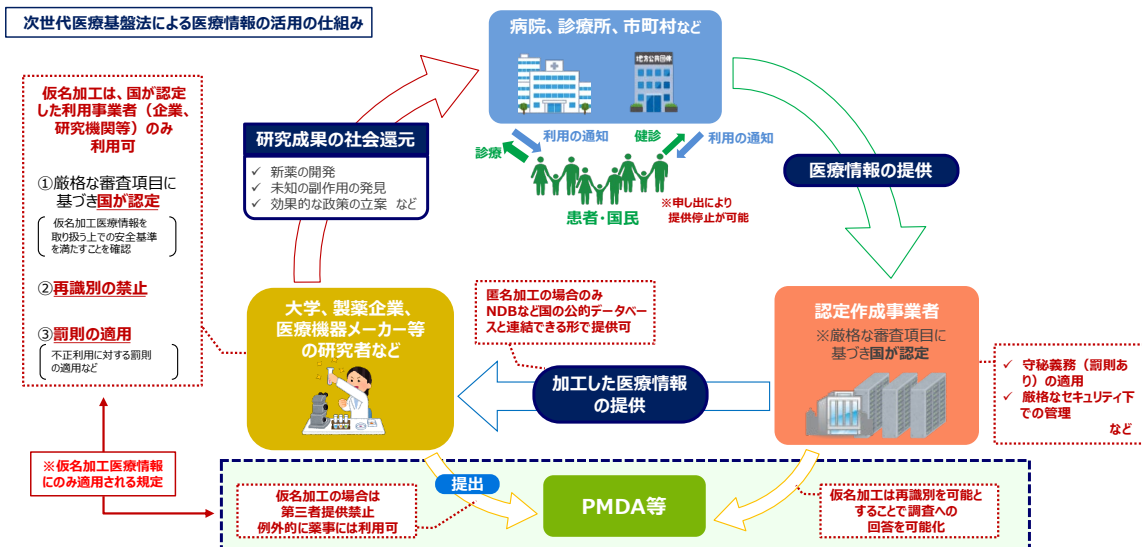
すなわち、認定仮名加工医療情報作成事業者は、原則として、主務大臣の認定を受けた認定仮名加工医療情報利用事業者（以下、「認定利用事業者」という。）に対してのみ仮名加工医療情報を提供することができる（次世代医療基盤法第36条第1項）。認定利用事業者は、仮名加工医療情報を利活用する前提として、医療分野の研究開発に資するよう仮名加工医療情報を適確に利用するに足りる能力を有することや、仮名加工医療情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じていること等に関する審査を受け、国の認定を得る必要がある。

図表 6-①-4. 次世代医療基盤法について

次世代医療基盤法について

(正式名称：医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報及び仮名加工医療情報に関する法律)

- ① 次世代医療基盤法は、健診結果やカルテ等の個々人の医療情報を「匿名加工医療情報」に加工^{※1}し、医療分野の研究開発での活用を促進する法律として、2018年5月11日に施行（新規制定）
- ② 2024年4月1日には、医療情報を「仮名加工医療情報」に加工^{※2}し、利用に供する仕組みの創設等の改正法が施行
- ③ 医療情報の第三者提供に際して、あらかじめ同意を求める「個人情報保護法の特例法」^{※3}
 - ※1：匿名加工： 個人情報を個人が特定できないよう、また個人情報を復元できないよう加工すること
 - ※2：仮名加工： 他の情報と照合しない限り、個人を特定できないよう加工すること（匿名加工と異なり特異な値や希少疾患名等の削除等は不要）
 - ※3：次世代医療基盤法についても、個々人に対する事前通知が必要（本人等の求めに応じて提供停止可能）



イ 仮名加工医療情報の特徴

次世代医療基盤法上、仮名加工医療情報とは、同法第2条第4項各号に掲げる医療情報の区分に応じて当該各号に定める措置を講じて他の情報と照合しない限り特定の個人を識別することができないように医療情報を加工して得られる個人に関する情報と定義されており、その加工の基準は同法第35条第1項及び同法施行規則第33条各号において定められている。

この点、加工の基準については、匿名加工医療情報を作成する際に必要となる特異な記述等を削除すること（同規則第18条第4号）や、医療情報データベース等の性質を勘案した結果を踏まえた適切な措置（同条第5号）は求められていないことから、当該情報単体で特定の個人を識別できないよう氏名等の削除は必要となるが、希少な疾患や特異な検査値等については基本的に削除の必要はなくリアルな情報の利活用が可能となる。

ウ 認定利用事業者による仮名加工医療情報の第三者提供の制限とその例外

(ア) 認定利用事業者による仮名加工医療情報の第三者提供の制限

個人情報保護法における仮名加工情報については、第三者提供を認めた場合、仮名加工情報を取得した悪意者により識別行為が行われるおそれがあり、個人の権利利益が侵害されるリスクを高めること等の弊害が考えられることから、法令

に基づく場合のほか、委託、事業承継又は共同利用に伴って提供される場合を除き、第三者提供は禁止されている⁵（同法第 41 条第 6 項、第 42 条第 1 項及び第 2 項、第 27 条第 5 項）。

次世代医療基盤法の仮名加工医療情報に関しても、上記と同様の弊害が生じるおそれがあることや、そもそも同法の制度では、国の認定を受けた認定利用事業者に対してのみ仮名加工医療情報の提供を可能としていることから、認定利用事業者による仮名加工医療情報の第三者提供は原則として禁止されている（次世代医療基盤法第 43 条第 1 項柱書）。

（イ）薬事承認等取得のための仮名加工医療情報の第三者提供

現在、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「薬機法」という。）上の医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売等に向けた薬事承認の審査においては、リアルワールドデータその他の医療情報を臨床試験の外部対照や補完として活用する取組が進められている。このように医療情報を薬事承認等において活用する場合には、承認等を受けようとする製薬企業等が、承認等に係る資料・データを審査当局（厚生労働大臣、医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA））又は薬機法第 23 条の 2 の 23 の規定に基づく登録認証機関）に提供し、審査当局において当該資料・データの信頼性を審査する必要がある。

この点、次世代医療基盤法上の仮名加工医療情報についても、上記の次世代医療基盤法検討ワーキンググループにおいてなされた指摘を踏まえ、仮名加工医療情報を薬事承認等に活用できるようにするべく、第三者提供禁止の例外として、認定利用事業者は薬事承認等を受けるために PMDA 等の審査当局へ仮名加工医療情報を提供することができることとした（次世代医療基盤法第 43 条第 1 項第 2 号、同法施行規則第 39 条及び第 40 条）。

このように、仮名加工医療情報に係る制度においては、認定利用事業者において薬事承認等の取得のために仮名加工医療情報を活用することが可能である。そのため、例えば、AI 開発事業者において開発する AI が薬機法上の「医療機器」に該当するものとして薬事承認の取得等が必要なケースにおいて、当該 AI 開発事業者が認定利用事業者としての認定を取得の上、認定作成事業者から受領した仮名加工医療情報をもとに AI を開発するとともに、当該仮名加工医療情報を薬事承認の取得等に必要な資料・データとしても活用するといった取扱いも制度上可能である。

なお、上記に関連して、仮名加工医療情報については、認定作成事業者又は認定利用事業者が仮名加工医療情報について本人を識別するために他の情報と照合する行為（再識別）を行うことは禁止されている（次世代医療基盤法第 35 条第 3 項、第 42 条第 2 項）が、薬事承認等に係る審査に際して PMDA 等が調査（薬機法第 14 条第 6 項等）を行う過程で、当該仮名加工医療情報に係る追加の情報

が必要となる場合に、元となる電子カルテ等の医療情報を識別し、当該調査への回答ができるようにするため、再識別禁止の例外として、仮名加工医療情報の元となる医療情報を保有している認定作成事業者において再識別を行えることとしている（次世代医療基盤法第35条第3項但書）。

(ウ) 認定利用事業者同士の共同利用

上記の例外のほか、次世代医療基盤法は、仮名加工医療情報の提供先が「第三者」に該当しないものとして、認定利用事業者が他の認定利用事業者との間で共同利用することに伴い、仮名加工医療情報を当該他の認定利用事業者に提供する場合を定めている（次世代医療基盤法第43条第2項第2号）。

このように共同利用という枠組みによって認定利用事業者同士で仮名加工医療情報を利用することが可能とされている。

<参考文献>

1. 内閣府 健康・医療戦略推進事務局. 「よくわかる『次世代医療基盤法』」.p1.
<https://www8.cao.go.jp/iryous/seido/pdf/zentaizou.pdf>
2. 次世代医療基盤法検討ワーキンググループ. 「次世代医療基盤法検討ワーキンググループ中間とりまとめ」.2022-6-3.p3-4. https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/data_rikatsuyou/pdf/matome1.pdf
3. 前掲注 2.p10-11
4. 前掲注 2.p9
5. 個人情報保護委員会. 「『個人情報の保護に関する法律についてのガイドライン』に関するQ & A」
(https://www.ppc.go.jp/files/pdf/250617_APPI_QA.pdf)

6-コラム. NDB・次世代医療基盤法連結データの製造販売後調査への応用可能性

森 由希子 京都大学医学部附属病院 医療情報企画部 准教授

黒田 知宏 京都大学医学部附属病院 医療情報企画部 教授

はじめに

医薬品および医療機器の開発サイクルにおいて、製造販売後調査（Post-Marketing Surveillance: PMS）は承認後の実臨床下における安全性情報の収集および使用実態の把握等を通じた安全性監視活動である。近年、このプロセスを効率化し、評価の質を向上させるため、リアルワールドデータ（Real-World Data: RWD）の戦略的な活用が不可欠となっている。特に、匿名医療保険等関連情報データベース（National Database: NDB）データと、次世代医療基盤法（医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律）に基づく匿名加工医療情報（以下、次世代法データ）の連結利用は、網羅性と深度を兼ね備えた RWD 活用として期待されている。2024 年 4 月に次世代医療基盤法の改正法が施行され、NDB を含む各種公的データベース（DB）のデータと次世代法データを連結して利用することが可能となった。現時点（2025 年 9 月現在）で NDB と次世代法データの連結データ（以下、連結データ）の提供実績はないが、次世代法データと NDB データの各々の利用経験から連結データを薬事申請、特に PMS に利用する場合のメリット、デメリットを考察する。

NDB は平成 20 年 4 月から施行されている「高齢者の医療の確保に関する法律」に基づき、医療費適正化計画の作成、実施及び評価のための調査や分析などに用いるデータベースとして、レセプト情報、特定健診情報、死亡情報等を格納しているものである。[厚生労働省ホームページ, 2025 年 5 月] NDB の特徴はその悉皆性（網羅性）の高さであり、日本のほとんどの医療機関から発行されたレセプト情報が収集、格納されていることから、全国的規模での医療受給状況が把握可能である。ただし NDB データはあくまで診療報酬請求のための情報であり、患者背景や、診断や治療経過に関する詳細な情報は含まれていない。（表 6-コ-1）

一方の次世代法データは、医療機関や自治体から集められたさまざまな医療情報（レセプト情報、カルテ情報など）を、国の認定を受けた事業者が匿名加工した上で提供されるものである。認定事業者の保有するデータには、詳細な患者情報（患者背景、診療録、検査結果、サマリ情報など）が含まれており、他のDBと連結することにより詳細な分析が可能になることが期待される（表6-コ-1）。ここで、実際にPMSをNDBと次世代法データの連結データで実施することを考えてみる。まず、利用状況の把握においてはNDBのデータが有用である。NDBデータを利用することで従来は調査票を記載する医療機関の把握する情報のみを収集していたものが、対象薬剤を使用されたほぼすべての患者を把握することが可能になる。また、PMSでの調査項目は、患者背景、病歴、対象薬の投与に関する情報や検査結果、有害事象等多岐にわたる場合があるが（表6-コ-2）、これらの内、治療の実施日や検査の実施日、入退院日時に関する情報等についてはNDBから入手できる。一方で、NDBで正確に把握することが困難な患者の病態や治療効果、有害事象の発生状況についての情報は、次世代法のデータから入手する。また、具体的な薬剤の使用量についても、レセプトには注射薬はバイアルやアンプル単位、内服薬についても処方情報しかないため、バイアル、アンプルのうち実際の使用量はいくらなのか、処方された薬剤を飲み切っているのか、途中休薬や、減薬をしているのかについてはNDBデータでは把握できないが、次世代法データの注射オーダー歴や実施歴、内服状況の記録が活用できれば、より精緻な情報の入手が可能になると思われる。また、次世代法データは電子カルテ情報を含むことから、体温や血圧等を含むバイタルデータや検査結果を含む臨床経過に関する情報が入手可能である。とくに診療録や検査結果の記述はNDBデータにはない、診断や診療行為の結果に関する重要な記載を含んでおり、これらを組み合わせることで製造販売後調査の多くの項目が充足されることが期待される。

表6-コ-1. NDBと次世代法の保有する代表的なデータ

NDBデータ		
ソース	項目	
レセプト	患者情報 診療行為 医薬品情報 その他	病名 手術 放射線治療 薬物治療 検査実施 内服処方 注射処方
DPC	入退院情報 診断群分類 その他	
次世代法データ		
ソース	項目	
レセプト	患者情報 診療行為 医薬品情報 その他	病名 手術 放射線治療 薬物治療 検査実施 内服処方 注射処方
DPC	入退院情報 診断群分類 その他	
電子カルテ	病名 患者基本情報 バイタルサイン 医薬品情報 経過記録 検査結果 紹介状 サマリ その他	身長 体重 血圧 体温 脈拍 SpO2 その他 内服処方 注射処方 診療録 検査結果 血液検査 病理検査 放射線検査 その他

現状の課題についても考えたい。まずデータ抽出、加工上の課題としては、次世代法データの最大の魅力といってもよい診療録の記載や画像診断データ、病理診断のデータ等は、多くの場合非構造化データとして保有されており、匿名加工医療情報として提供する際のデータ抽出や加工する際のコストが高くなることが挙げられる。また、匿名加工のプロセスによる情報の一般化の影響については認識しておく必要がある。これらの課題については、急速に進化するAI技術を取り入れることなどで、将来的には解決されることを期待したい。

一方で、現状においても、NDB データで医薬品の使用状況を包括的に把握しつつ、次世代法データから詳細な情報を収集することができれば、PMS の実施コスト（特に人件費）の大幅な削減が見込まれる。また、連結データの活用は、対象患者の全国規模での長期追跡（フォローアップ）を可能にし、医薬品の安全管理や適正利用の向上が見込まれる。これにより、RWD を活用した医薬品の安全性・有効性の評価の高度化と、国民医療の質の向上が期待される。

表 6-コ-2 PMS の調査票項目（一部）

患者背景 (開始時)	年齢(生年月日)
	身長
	体重
	PS
	アレルギー
	喫煙歴
病歴	飲酒歴
	その他
	診断名
	診断日
	前治療歴
	がんのステージ
薬剤情報	転移の有無
	合併症
	その他
	投与量
	投与開始日
	投与終了日
検査結果	投与スケジュール
	減量
	中止
	その他
	変更・中断理由
	併用薬
患者情報 (経過中)	登録時
	投与中
	終了時
	その他
有害事象	バイタルサイン
	身長
	体重
	その他
	事象名
	発症時期
有害事象	グレード
	転帰
	その他

6-コラム. 医療 DX の推進について

吉原 博紀 厚生労働省 医政局 参事官（医療情報担当）付 医療情報基盤推進室
室長補佐(執筆時所属先)

糸谷 肇祐 厚生労働省 医政局 参事官（医療情報担当）付 医療情報基盤推進室
室長補佐

はじめに

世界に先駆けて少子高齢化が進む我が国において、国民の健康増進や切れ目のない質の高い医療の提供に向け、医療分野のデジタル化を進めるとともに、情報の利活用を推進していくことは極めて重要である。厚生労働省では、「医療 DX の推進に関する工程表」（令和 5 年 6 月 2 日医療 DX 推進本部決定）に沿って医療 DX の各取組が進められており、法制的な対応が必要なもの、工程表が示した方向性をより具体化する内容等を含めた「医療法等の一部を改正する法律案」（以下「本法案」という。）が第 217 回通常国会に提出されている。*本稿では、同法案の内容も含め、一次利用（医療情報を当該情報に係る本人の診断、治療等のために利用すること）と二次利用（医療分野の研究開発等の、医療情報に係る本人を直接対象としない目的で当該情報を利用すること）に大別して、現在の医療 DX の取組状況について概説する。

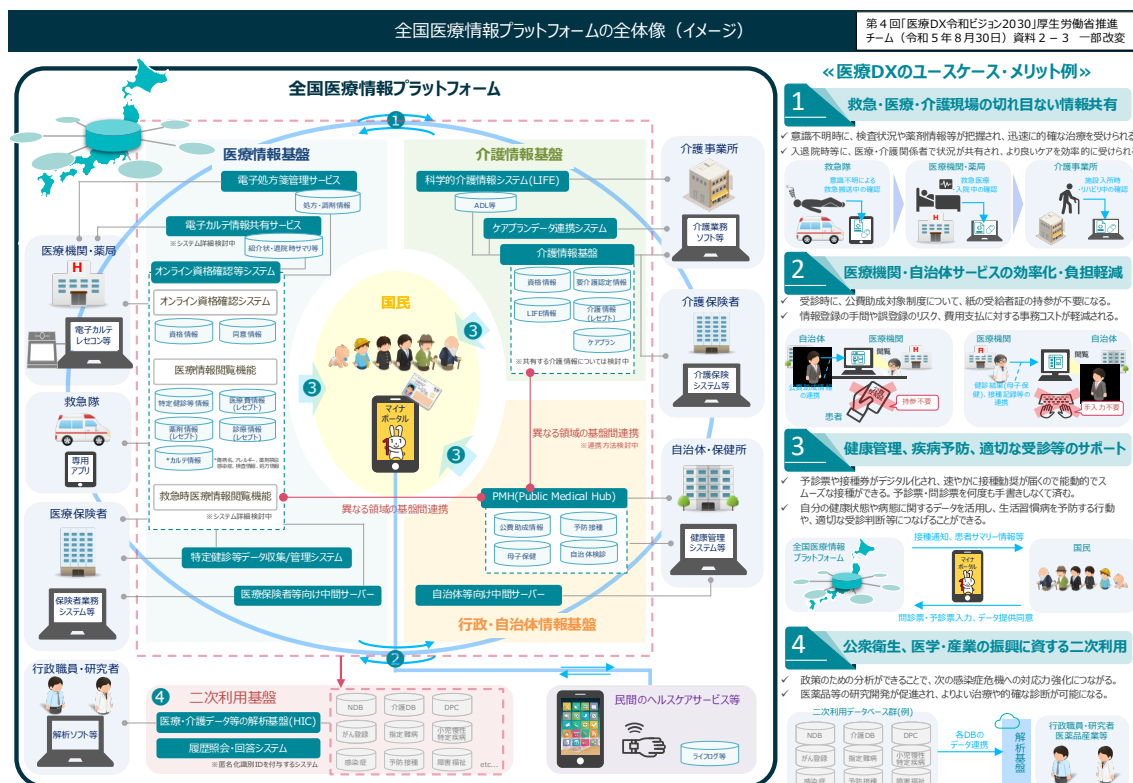
※本法案は同国会では継続審議となり、第 219 回臨時国会において審議され一部修正された後に、令和 7 年 12 月 5 日に成立し同月 12 日に公布された。

1. 一次利用

(1) 概要（全国医療情報プラットフォーム）

「全国医療情報プラットフォーム」は、診療報酬明細書や電子カルテ等の医療機関等が発生源となる医療等の分野の情報について、自治体や介護事業者間を含め、必要な時に必要な情報を共有・交換できる情報基盤である（図表 6-コ-1）。医療機関等の窓口でマイナンバーカードを用いて医療保険の資格情報等を照会する仕組みであるオンライン資格確認等システムのネットワークを拡充して当該プラットフォームを構築し、次項で紹介する「電子カルテ情報共有サービス」も含め、医療機関・薬局・自治体・介護事業者等の間での情報連携を図っていく予定である。

図表 6-コ-1. 全国医療情報プラットフォームの全体像



(2) 電子カルテ情報共有サービス

本サービスは、医療機関等の間において、診療情報提供書、健診結果報告書等の文書情報や、傷病名、検査値等の臨床情報を電子的に共有できるようにするとともに、患者自身が、マイナポータルを通じて診療情報等を閲覧することを可能とする仕組みである。本サービスにより、医療機関等では、患者の医療情報を踏まえたより質の高い安全な医療の共有が可能となるほか、事務コストの削減効果が見込まれる。

2. 二次利用

(1) 概要

医療等情報は、適切な疫学的手法に基づき解析することによって、有効な治療法や医薬品等の研究開発に寄与するものであり、その成果は将来世代にも還元されることが期待できる点で貴重な社会資源であるといえる。医療等情報の二次利用をより促進する観点から、本法案には、「電子カルテ情報共有サービスで共有される情報の二次利用の可能化（電子カルテDBの創設）」「公的DBにおける仮名化情報の利用可能化」等の改正事項が含まれている。

(2) 電子カルテ DB の創設

我が国にはカルテ情報等のアウトカム情報に関する二次利用可能な悉皆性のあるデータベースが存在しないため、患者のアウトカム情報について、転院・退院後等の長期間にわたる安全性の検証等ができないといった課題が指摘されている。そこで、上述した電子カルテ情報共有サービスで共有される文書情報や臨床情報について、新たに構築するデータベース（電子カルテ DB）に格納し、利活用を可能とする仕組みを構築することが予定されている。

(3) 公的 DB における仮名化情報の利用可能化

現在の公的 DB（NDB、介護 DB 等の厚生労働大臣が保有する医療・介護関係のデータベース）では、匿名化情報（本人を識別すること及びその作成に用いられた情報を復元することができないように加工された個人に関する情報）での利用・提供を進めてきたが、研究開発等において精緻な分析を行う上で限界があるとの指摘があった。そこで、本法案においては、より有用性が高い仮名化情報（氏名等の削除等により、他の情報と照合しない限り、特定の個人を識別できないように加工された個人に関する情報）での利用・提供を可能とするとともに、他の公的 DB の仮名化情報や次世代医療基盤法に基づくデータベース（次世代 DB）の仮名加工医療情報との連結解析を可能とすることが想定されている。

(4) 情報連携基盤

我が国においては、公的 DB のほか、次世代 DB や独立行政法人が保有するデータベース等、医療に関するデータベースが分散して存在し、かつ、各データベースの利用申請や審査等も異なり、手続きも煩雑となっているという指摘がある。厚生労働省においては、公的 DB 等にリモートアクセスし、一元的かつ安全に利用・解析できる Visiting 解析環境（クラウド）の情報連携基盤を構築することとし、また、公的 DB の利用申請の受付窓口や審査の体制についても原則的に一元化を図り、利便性を向上させることが想定されている。

おわりに

医療 DX の取組は、診療現場等での一次利用と研究開発等での二次利用の両面から進められており、これらの施策により、医療の質と効率性の向上、患者や研究者らの利便性確保、さらには医療介護のイノベーションの創出が期待される。医療 DX を最大限に活用するためにも、セキュリティと個人の権利利益の保護に配慮しつつ、医療機関等の積極的な参画を促進し、国民の理解を得ながら、これらの取組を着実に進めていくことが重要である。

6-②. RWD の薬事利用における個人情報の取扱いの整理

一次世代医療基盤法改正とオプトアウト方式の課題を中心にー

高橋 秀明 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 臨床研究企画部
薬事管理室 室長

サイドメモ①

オプトアウトとは、本来「同意を取らなくても、本人が拒否すれば利用をやめる」という仕組みを意味する。研究では、病院の掲示板やホームページに「この研究でデータを使います」と公表し、患者が拒否しない限りデータを利用できる形が一般的である。これを「掲示型オプトアウト」と呼ばれることもある。

一方、次世代医療基盤法で定める「仮名加工医療情報」に関しては、本人に直接知らせる必要がある。書面や電子メールなどで個別に通知することが求められ、これを「丁寧なオプトアウト」と呼ぶ。情報保護や国民理解の観点からは慎重な仕組みであるが、患者一人ひとりに通知を行うことが現実的に難しく、現場では運用上の負担が課題となっている。

サイドメモ②

匿名加工医療情報と仮名加工医療情報は、いずれも次世代医療基盤法に基づく医療データの二次利用制度である。

匿名加工医療情報は、個人識別性を完全に除去し、再識別が不可能な形で加工された情報を指す。再識別性を排除することにより、研究利用や統計分析に広く提供できる一方、原データとの照合や追跡ができないため、薬事申請等で求められる信頼性検証には適さない。

これに対し、仮名加工医療情報は、氏名等を削除した上で特定の識別子（仮 ID）で管理することにより、個人を直接識別できない状態とする。再識別及び第三者提供は原則禁止だが、PMDA 等への薬事目的提供に限り例外が認められる。

すなわち、匿名加工は「広く安全な利活用」、仮名加工は「信頼性を担保した限定的利活用」を目的としていると言える。

はじめに

近年、リアルワールドデータ（Real-World Data: RWD）の薬事利用が国内外で急速に注目を集めている。新薬承認審査や適応拡大、さらには製造販売後の安全性評価において、RWD は臨床試験では得られない実臨床のエビデンスを補完するものとして期待される。その一方で、RWD の活用に際しては、個人情報保護とのバランスが不可欠である。日本においては、個人情報保護法（個人情報の保護に関する法律）と次世代医療基盤法（医療

分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報及び仮名加工医療情報に関する法律)がこの領域における法的枠組みの二本柱となっている。

2024年施行の次世代医療基盤法改正において、仮名加工医療情報による薬事利用が可能とされた点が大きな転換点となった。本稿では、この制度改正を踏まえ、RWDの薬事利用における個人情報の取扱いを整理するとともに、現状の課題に対して検討されている解決策を紹介する。

1. RWD 薬事利用の現状と位置づけ

1.1 RWD の種類と特徴

RWDには、電子カルテデータ、診療報酬データ、診断群分類包括評価 (Diagnosis Procedure Combination: DPC) データ、患者レジストリ、ウェアラブル機器からのデータなど多岐にわたる情報源がある。これらのRWDは、臨床試験の外部対照としての利用をはじめとして、希少疾患・小児領域を中心とした医薬品等の製造販売承認等での活用が期待されている。

1.2 規制当局における利用動向

PMDAは「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」(2021年)等を公表し、信頼性確保やデータ品質評価を前提とした活用を推進するとともに、これまでの実際の活用事例を紹介している¹⁾。またFDAやEMAも、薬事承認におけるリアルワールドエビデンス (Real-World Evidence: RWE) の活用事例を積極的に公開しており^{2,3)}、国際的にも共通課題となっている。

2. 次世代医療基盤法の改正と意義

2.1 次世代医療基盤法の改正と薬事利用

次世代医療基盤法は2018年に施行され、認定事業者を介して匿名加工医療情報を二次利用する仕組みが整備された。しかし匿名加工医療情報は再識別が不可能であるため、元データとの照合による信頼性評価ができず、薬事利用には適さないという課題があった。

この課題を踏まえ、2024年施行の改正法では「仮名加工医療情報」が新たに定義された。仮名加工医療情報は匿名加工医療情報とは異なり、再識別が技術的には可能な形で加工されるため、元データとの適合性確認を行い得る。第三者提供は原則禁止であるが、PMDA等への提出など特定の例外に限り提供が認められている。これにより、製薬企業等が薬事申請目的で利用することが可能となり、従来の研究利用から薬事利用への制度的な橋渡しが実現した。

第43条第1項：認定仮名加工医療情報利用事業者は、次に掲げる場合を除くほか、提供仮名加工医療情報を第三者に提供してはならない。

第1号：法令に基づく場合

第2号：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第十四条第一項の規定による同項に規定する医薬品の製造販売の承認その他の主務省令で定める処分（外国の法令上これに相当する行為を含む。）を受けるために厚生労働大臣その他の当該処分に係る事務を行う者として主務省令で定める者に提供仮名加工医療情報を提供する必要がある場合

2.2 仮名加工医療情報の継続的・発展的な利用

仮名加工医療情報は、認定作成事業者が複数回にわたって提供する際に、同一人物に対して同じ仮IDを付すことが認められている⁴⁾。これにより、複数の情報源からの様々な情報を名寄せすることで多層的なデータベースを作成したり、疾患レジストリを継続的かつ発展的に構築したりすることが可能となる。特に希少疾患等では、仮名加工医療情報では希少な病名の削除が不要となったことも重要であり、様々な情報を統合し、希少疾患でありながらも比較的大規模な患者のデータを集めることが可能となり、重要な調査・研究の基盤を構築することが可能となる。

2.3 個人情報保護法における医療情報提供

なお、個人情報保護法においても、公衆衛生の向上等のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難であるときには、本人の同意を得ることなく、個人データを第三者に提供することが可能とされている（第27条第三者提供の制限）。この例外規定は本人同意が困難である場合に限定されていることに注意が必要である。

3. オプトアウト方式と本人通知義務

3.1 オプトアウトの要件（丁寧なオプトアウト）

仮名加工医療情報を作成する際には、患者本人に対してデータ利用目的等を通知する必要がある。この「本人通知」は単なる病院内掲示やWebサイト公表では足りず、書面交付、電子メール送信、または郵送等により、患者個々への直接通知が求められる。

このような個別通知を伴う形式は「丁寧なオプトアウト」と呼ばれ、倫理指針に基づく研究で一般的な「掲示型オプトアウト」とは異なる点に留意が必要である。

次世代医療基盤法ガイドライン V. 医療情報取扱業者編 3-2-2 本人に対する通知の時期及び手段

「本人に通知する」(法第52条第1項及び第2項並びに第57条第1項及び第2項)とは、本人に直接知らしめることをいい、本人によってその内容が認識される適切かつ合理的な方法による必要がある(規則第48条第1項第2号)。

3.2 死亡した患者の情報の取扱い

本人通知が必要とされるため、死亡後の患者情報を仮名加工医療情報として薬事利用することは現行制度では不可能である。個人情報保護法における「個人情報」は生存個人に限定されるが、次世代医療基盤法における「医療情報」は生死を問わず対象とされている。そのため、死亡患者の情報も同等の取り扱いが求められている。

次世代医療基盤法ガイドライン I. 総則編 3-1 「医療情報」法第2条第1項

「医療情報」とは、生存しているか否かを問わない「特定の個人の病歴その他の当該個人の心身の状態に関する情報」であって、「当該心身の状態を理由とする当該個人又はその子孫に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要するものとして政令で定める記述等」であるものが含まれる個人に関する情報のうち、「当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの(他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。)」(法第2条第1項第1号)、又は「個人識別符号が含まれるもの」(同項第2号)をいう。

4. 薬事利用における課題と展望

4.1 公衆衛生の向上等のために個人情報を取り扱う場合における同意取得困難性について

現状、薬事利用においては仮名加工医療情報としての提供が前提となるが、数千～数万件規模のデータを対象とする場合、個別通知の実施は現実的に困難である。また、学会や研究団体が構築したレジストリについても学術団体から直接の本人通知が難しいため、貴重なレジストリ情報が薬事評価に十分に活用されていないのが現状である。

これらの課題解決の方向性として、個人情報保護委員会において同意取得困難性要件の在り方について検討されている内容が参考となり得ると考える。前述したように現状の個人情報保護法においては、同意取得なしで個人データの第三者提供を可能とする公衆衛生の向上等の例外規定は、本人の同意を得ることが困難であるときに限定されている。令和7年3月に個人情報保護委員会より示された文書⁵⁾においては、事業者・本人の同意取得手続きに係る負担を軽減し、個人情報のより適正かつ効果的な活用及び実効的な個人の権利利益の侵害の防止につなげる観点から、本人の同意を得ないことについて相当の理由があるときについても、上記例外規定に

含めることが提案されている。「相当の理由があるとき」については、例えば、本人のプライバシー等の侵害を防止するために必要かつ適切な措置（氏名等の削除、提供先との守秘義務締結等）が講じられているため、当該本人の権利利益が不当に侵害されるおそれがない場合等が想定される、とされている。この方向性が、薬事利用に直結するものとなるかは現時点で不明であるものの、一つの合理的な方向性が示されていると考える。

4.2 死亡した患者の情報の活用

オプトアウトに基づいて仮名加工医療情報を活用する場合には本人への通知が義務づけられているため、現行制度上、死亡した患者のデータを死亡後にオプトアウトに基づいて薬事利用することはできない。

一方で、致死的かつ希少な疾患領域では、死亡例データがレジストリや安全性評価において極めて重要な情報となる。

繰り返しになってしまうが、個人情報保護法においては、公衆衛生等の向上のために特に必要がある場合であり、本人の同意を得ることが困難であるときには、本人の同意を得ることなく個人データを第三者に提供することが可能とされている。薬事活用についても公衆衛生の向上に資するものであると考えられる。倫理的配慮および遺族への影響にも留意しながら、死亡した患者の情報の薬事利用についてのさらなる検討が必要である。

4.3 公的データベースとの連結

次世代医療基盤法の改正法によって、匿名加工医療情報については厚生労働大臣が保有する公的データベース（例：レセプト・健診・死亡情報等）との連結が可能となったが（下記第31条）、仮名加工医療情報については公的データベースとの連結はできない。今後の公的データベースの情報の利活用に関して、令和6年5月の医療等情報の二次利用に関するワーキンググループにおいて議論の整理がなされている。この整理のうち、公的データベースでの仮名化情報の利用・提供については、①相当の公益性がある場合に仮名化情報の利用・提供を可能とする、②本人関与の機会の確保への配慮として、多くの公的データベースでは本人が特定されない状態にあることに加え、本人の同意取得を前提としないが、保全措置等を講ずることで本人の権利利益を適切に保護すること、③保護措置として、照合禁止やデータ消去、安全管理措置、不正利用の際の罰則等を求めることに加えて、研究目的・内容・安全管理措置等を審査する体制を整備する。仮名化情報は、データをダウンロードできない Visiting 解析環境での利用を基本とする、などの対応方針がまとめられている⁶⁾。これらの対策が実現すれば、適切な保護措置の上の医療情報の利活用が推進されることが期待され、今後の対応が期待される。

同様に、医療部会においも令和6年に意見が取り纏められ⁷⁾、個人情報保護法と同等の安全管理措置等を講じた上で、相当な公益性がある場合には適切な審査の上で、公的データベースの仮名化情報や次世代医療基盤法に基づく認定作成事業者の仮名加工医療情報との連結解析を可能とする旨の意見が示されている。

第31条 認定匿名加工医療情報作成事業者は、高齢者の医療の確保に関する法律（昭和三十七年法律第八十号）第十六条の二第一項の規定により匿名医療保険等関連情報（同項に規定する匿名医療保険等関連情報をいう。以下この項において同じ。）の提供を受けることができる者その他の政令で定める者に対してする場合に限り、第十九条第一項又は第四十七条第一項の規定により作成した匿名加工医療情報について、匿名医療保険等関連情報その他の政令で定めるものと連結して利用することができる状態で提供することができる。（令和7年6月1日施行次世代医療基盤法）

おわりに

次世代医療基盤法改正により、オプアウト方式でのRWD薬事利用が可能となったことは、我が国の創薬・臨床開発における大きな前進である。本人通知の実効的運用、死亡例情報の活用、公的データベースの連結の制限など、解決すべき課題も多いものの、解決策は既に様々に示されており、他項で示されているように医療法改正案も提出されている。患者の信頼と社会的受容性を確保しつつ、医療情報をより有効に社会還元するために取り組まれている関係者のたゆまぬ努力に敬意を表したい。

<参考文献>

1. Asano J et al. Perspective on Use of Real – World Data and Real – World Evidence as an External Control:Recent Examples and Considerations. Clin Pharmacol Ther 2025; 117:910 – 9.
2. Duke ES et al. US Food and Drug Administration Approval Summary:Eflornithine for High – Risk Neuroblastoma After Prior Multiagent, Multimodality Therapy. J Clin Oncol 2024;42:3047 – 57.
3. Bakker E et al. Contribution of Real – World Evidence in European Medicines Agency’s Regulatory Decision Making. Clin Pharmacol Ther 2023;113:135 – 51.
4. 内閣府. 次世代医療基盤法ガイドライン（令和6年4月）II. 認定作成事業者編.
(https://www8.cao.go.jp/iryuu/hourei/pdf/guideline_2.pdf)
5. 個人情報保護委員会. 個人情報保護法の制度的課題に対する考え方について（令和7年3月5日）(https://www.ppc.go.jp/files/pdf/seidotekikadainitaisurukangaekatanitsuite_250305.pdf)
6. 厚生労働省. 健康・医療・介護情報利活用検討会 医療等情報の二次利用に関するワーキンググループ これまでの議論の整理（令和6年5月15日）.
(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000516275_00008.html)
7. 社会保障審議会医療部会. 2040年頃に向けた医療提供体制の総合的な改革に関する意見（令和6年12月25日）. 厚生労働省. (<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/001363313.pdf>)

6-③. European Health Data Space (EHDS) の概要と日本の医療 DX 政策へのインパクト

安中 良輔 日本製薬工業協会 イノベーション推進部会
健康医療データ政策グループリーダー

EU の取り組み

● 欧州のデータ戦略

EU は「欧州データ戦略 (A European strategy for data)」²に基づき、データを経済成長や社会課題解決の基盤と位置づけ、インフラ整備やデジタル技術強化への投資を通じ、域内で安全かつ自由に活用できる環境整備を進めている。データガバナンス法やデータ法を柱に、医療、エネルギー、農業、モビリティ、金融、気候・環境、公共行政など分野別の「欧州共通データスペース」(Common European data spaces) を構築し、信頼性ある共有を実現させ、グローバル競争下においてイノベーションと成長の推進を目指している。

● EHDS の概要

EHDS は欧州データ戦略に基づくヘルスデータに特化した最初の具体的制度である。EHDS 法が 2025 年 3 月に発効したことにより、EU 内で電子ヘルスデータの利用・交換に関する共通枠組みが構築される。

EU 市民は自身の健康データへのアクセス、制御、共有の権利を持ち、異なる医療機関間や国境を越えた共有が可能になる (一次利用)。また、ヘルスデータを安全・信頼できる形で研究、政策立案、医療産業・規制活動などに再利用できる仕組みも整備される (二次利用)。さらには、EHDS 法により電子健康記録 (Electronic Health Record: EHR) システムに対し、相互運用性・標準化・認証要求を課し、デジタル医療の発展を支える土台とする設計としている。

EHDS は段階的に構築・導入される。EU 域内の企業がデータにアクセスできるようになるのは 2029 年頃で、臨床試験データやゲノムデータなど一部のデータカテゴリーについては、2031 年頃の予定であり、EU 域外からのアクセスは 2035 年頃の見込みである。

EHDS により、患者・医療者・研究者・製薬などの企業・政策担当者すべてがメリットを享受できるよう設計されており、個人のデータ主権拡張と、医療・健康分野におけるデータ駆動型イノベーション推進が狙いである。同時に、一般データ保護規則 (General Data Protection Regulation: GDPR) やその他 EU のデータ規制と整合性を保ったうえで、健康データ特有の追加的な保護ルールを付加する設計としている。

ここから、創薬等の医療分野の研究開発を行う上で重要となる、利用できるデータの種類やカタログ等、データの利用目的と禁止事項、データアクセスの仕組みについて説明する。

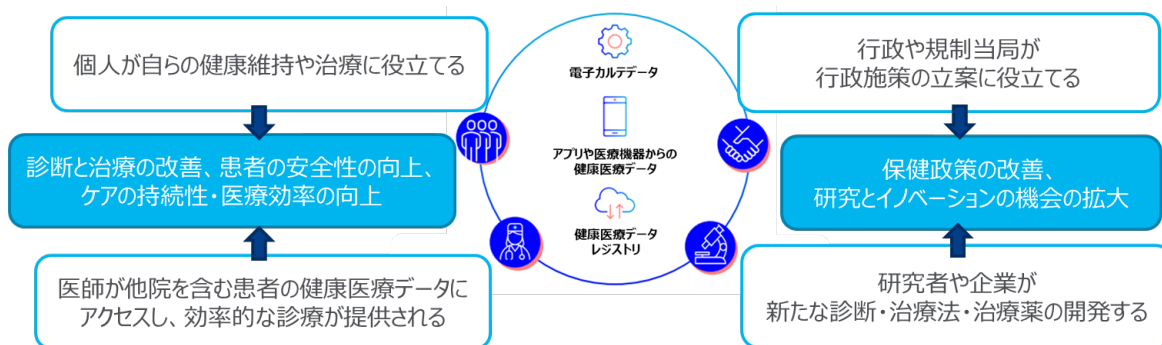


図 6-③-1: EHDS におけるヘルスデータ利活用の目的

(<https://www.european-health-data-space.com/>の図³を基に筆者が改変)

- 一次利用のための電子ヘルスデータの優先カテゴリー
一次利用の目的で利用できるようになる電子ヘルスデータの優先カテゴリーは EHDS 法第 14 条及び ANNEX I で下表のように規定されている。

：一次利用のための電子ヘルスデータの優先カテゴリー

データカテゴリー	主な特性・含まれる情報例
患者サマリー	個人情報、連絡先、保険情報、アレルギー、医療アラート、予防接種、既往歴、医療デバイス・インプラント、処置履歴、機能状態、服薬情報、社会的履歴、妊娠歴、患者提供データ、観察結果、ケア計画など
電子処方	医薬品の処方情報を電子化したデータ
電子調剤	電子処方に基づく薬品の供給・調剤情報
医用画像検査および関連報告	X線、CT、MRIなどの医用画像および関連報告
医療検査結果および関連報告	臨床検査やその他の診断検査結果、および関連報告
退院サマリー	病院等からの退院時の報告書

- 二次利用のためのヘルスデータの最小カテゴリー
二次利用のためのヘルスデータの最小カテゴリーは EHDS 法第 51 条で規定されている。ヘルスデータ保有者は、以下のカテゴリーのヘルスデータの二次利用を可能にしなければならないとされている。

- (a) EHR からの電子ヘルスデータ
- (b) 健康に影響を及ぼす要因に関するデータ（社会経済的、環境的、行動的健康決定要因）
- (c) 医療ニーズ、医療資源配分、医療提供・アクセス、医療支出および資金調達に関する集計データ
- (d) ヒトの健康に影響を及ぼす病原体に関するデータ
- (e) 医療関連の行政データ（調剤、償還請求および償還に関するものを含む）
- (f) ヒトの遺伝子・エピゲノム・ゲノムデータ
- (g) その他のヒト分子データ（プロテオーム、トランスクリプトーム、メタボローム、リピドーム等のオミクスデータ）
- (h) 医療機器によって自動生成される個人電子ヘルスデータ
- (i) ウェルネスアプリケーションからのデータ
- (j) 治療に関与する医療専門職の職業的地位、専門分野、所属機関に関するデータ
- (k) 公衆衛生レジストリ等の人口ベースヘルスデータレジストリからのデータ
- (l) 医療レジストリおよび死亡レジストリからのデータ
- (m) 治験、臨床研究、臨床的調査およびパフォーマンス研究に関するデータ（Regulation (EU) No 536/2014（臨床試験規則）、Regulation (EU) 2024/1938（ヒト由来物質の品質および安全基準に関する規則）、Regulation (EU) 2017/745（医療機器規則）、Regulation (EU) 2017/746（体外診断用医療機器規則）に従うもの）
- (n) 医療機器からのその他のヘルスデータ
- (o) 医薬品および医療機器に関するレジストリからのデータ
- (p) 研究コホート、質問票、健康関連調査からのデータ（関連結果の最初の公表後）
- (q) バイオバンクおよび関連データベースからのヘルスデータ

- 認められる二次利用目的

二次利用のために認められる電子ヘルスデータの処理目的のうち、企業や大学等の研究者に適用されるものは、EHDS 法第 53 条第 1 項(d)~(f)の通りである。

- (d) 保健・介護分野における職業教育または高等教育レベルでの教育・教授活動
- (e) 公衆衛生、ヘルステクノロジー評価、医療、医薬品または医療機器の質と安全性の確保に資する保健・介護分野の科学研究。これは、患者、医療従事者、医療管理者など最終利用者の利益を目的とするものであり、次の活動を含む：
 - (i) 製品またはサービスの開発・革新活動
 - (ii) 医療機器、体外診断用医療機器、AI システム、デジタルヘルスアプリにおけるアルゴリズムの訓練・試験・評価
- (f) 他の自然人の電子健康データに基づく、診療の提供改善、治療最適化、医療提供の改善

- 禁止される二次利用目的

二次利用で禁止される電子ヘルスデータの処理目的は EHDS 法第 54 条に次の 5 つが定められている。

- (a) 個人または集団に不利益を及ぼす決定を、その電子健康データに基づいて行うこと。この「決定」とは、法的、社会的、経済的効果をもたらすか、または同等に重大な影響を自然人に与えるものであることを要する
- (b) 個人または集団に関して、雇用機会に関する決定を行うこと、または商品・サービスの提供において不利な条件を提示すること（例えば、保険や信用契約からの排除、拠出金や保険料、ローン条件の変更など）、その他その個人や集団に対する差別を健康データに基づいて行う決定
- (c) 広告やマーケティング活動を行うこと
- (d) 個人、公衆衛生、社会全体に害を及ぼすおそれのある製品・サービスの開発。例えば、違法薬物、アルコール飲料、タバコ・ニコチン製品、武器、依存性を生じさせるように設計・改変された製品やサービス、公序に反するもの、人の健康に危険を及ぼすおそれのあるもの。
- (e) 国内法で定められた倫理規定に反する活動を行うこと

- データセットの説明とデータセットカタログ

データセットの説明とデータセットカタログ EHDS 法第 77 条で規定されている。

ヘルスデータアクセス機関は、公開され標準化された機械判読可能なデータセットカタログを通じて、利用可能なデータセットおよびその特性に関する説明をメタデータの形式で提供しなければならないとされている。各データセットの説明には、そのデータの出所、範囲、主な特性、電子健康データの性質、およびそのデータを利用可能にするための条件に関する情報が含まれる。

- データ品質とユーティリティラベル

データ品質とユーティリティラベルについては EHDS 法第 79 条で規定されている。

ヘルスデータアクセス機関を通じて入手可能なデータセットには、ヘルスデータ保有者によって連合のデータ品質と有用性に関するラベルが付与される場合がある。EU または加盟国の公的資金による支援を受けて収集・処理された電子ヘルスデータを含むデータセットは、次の(a)~(f)に定める要素を網羅するデータ品質と有用性ラベルが付与される。

- (a) データ文書化：メタデータ、補足文書、データ辞書、使用される形式と標準、データの出所、該当する場合にはデータモデル
- (b) 技術的品質評価：完全性、一意性、正確性、妥当性、適時性、一貫性
- (c) データ品質管理プロセス：データ品質管理プロセスの成熟度（レビュー・監査プロセス、バイアス検証を含む）
- (d) カバレッジ評価：対象期間、対象人口の範囲、該当する場合は標本の代表性、個人がデータセットに現れる平均期間

- (e) アクセス・提供に関する情報：電子健康データの収集からデータセットへの追加までの時間、データ許可の発行またはデータ要求承認後に電子健康データを提供するまでの所要時間
- (f) データ修正に関する情報：既存データセットへのデータ統合や追加、他のデータセットとのリンク

● ヘルスデータアクセス機関

ヘルスデータアクセス機関（Health Data Access Body: HDAB）は EHDS のデータアクセスにおける「審査機関」、「規制機関」、「調整役」として、二次利用に関わる中核的な役割を担う公的機関となる。これにより、データ利用の適法性と倫理性を監督する役割を果たすと同時に、利用者の権利保護や透明性を担保する。

EU 加盟国は少なくとも一つのヘルスデータアクセス機関を設置し、申請の受付から審査、許可の発行、監督までを担う体制を整備する。ヘルスデータアクセス機関の主な役割は、データ利用者からのデータ利用申請を受理し、利用目的が規則で定められた範囲に適合しているかを審査・承認することである。その際、利用可能なデータセットの説明や特性をカタログ化して公開する義務を負い、透明性を確保する。

また、知的財産権や営業秘密を含むデータの利用に関して適切な保護措置を講じる責任を負い、必要に応じて利用を拒否する判断も行う。さらに、データ品質や有用性に関するラベルが不正確と疑われる場合には検証を行い、要件を満たさなければラベルを取り消す権限も有する。

ヘルスデータアクセス機関は、ヘルスデータの利用を許可する際に技術的・組織的条件を課すことができ、これにより匿名化・仮名化したデータの再識別リスクやデータ漏洩の防止を図る。一方、データ利用申請者がアクセスを拒否された場合には、ヘルスデータアクセス機関はその理由を説明し、不服申立てを行う権利を保障する。

● データ解析環境

データ利用者はヘルスデータアクセス機関での利用審査を経て承認された場合、厳重に管理された安全なデータ解析環境（secure processing environment）においてヘルスデータを利用できるようになる。ヘルスデータは外部への持ち出しは禁止され、匿名化・仮名化されたデータを閉鎖空間で解析させる仕組みであるため、患者・市民の再識別を防ぐことでプライバシーを確保するとともに、研究や創薬等に必要高度な解析を出来るようにするものであり、安全性と利便性を両立させるものとなる。

解析環境には、標準的な統計ソフトウェアや機械学習ツールなど、研究者が一般に利用するツール群が備えられる予定である。製薬企業にとっては、臨床試験データ、リアルワールドデータ、ゲノム情報などを活用して新薬開発や安全性評価を進めることが可能になる。ただし、前述の通り、データカテゴリーによって利用可能となる時期は異なり、特に

臨床試験やゲノムデータは 2031 年頃に解禁される見込みとなっているなど段階的な導入が予定されている。

セキュリティ機構は強固なものとなる。アクセス権限は厳格に管理され、利用者ごとに許可された範囲でのみ操作が可能となる。また、アクセス管理と監査が徹底される。誰がどのデータに、どの時間帯にアクセスしたかがすべてログとして記録され、不正利用を防ぐ。さらに、検証プロセスが導入されており、分析結果を外部に持ち出す際にはヘルスデータアクセス機関の審査を経て、再識別リスクや機密性に問題がないと確認された場合のみ許可される。

日本の取り組み

● 医療 DX の推進に関する工程表

日本では内閣総理大臣を本部長とする医療 DX 推進本部⁴が「医療 DX の推進に関する工程表」を策定し、医療 DX を推進している。目的は、①国民のさらなる健康増進、②切れ目なく質の高い医療等の効率的な提供、③医療機関等の業務効率化、④システム人材等の有効活用、⑤医療情報の二次利用の環境整備の 5 点であり、創薬等の研究開発の促進も含まれている。

● 公的データベース（公的 DB）の利活用推進に向けた法整備

2025 年 12 月に、医療法等の一部を改正する法律⁵が成立した。これにより、医療等情報の二次利用については、EHDS の仕組みも参考にしつつ、厚生労働大臣が保有する医療・介護関係のデータベース（NDB、介護 DB、DPCDB、障害福祉 DB、予防接種 DB、感染症 DB、難病 DB、小児慢性疾患 DB、がん登録 DB、電子カルテ DB（仮称）等）について、仮名化情報の提供を可能とするとともに、利用申請の一元的な受付、二次利用可能な各種 DB を可視化した上で研究者や企業等がリモートアクセスして、各種 DB のデータを安全かつ効率的に利用・解析できるクラウドの情報連携基盤が整備される。

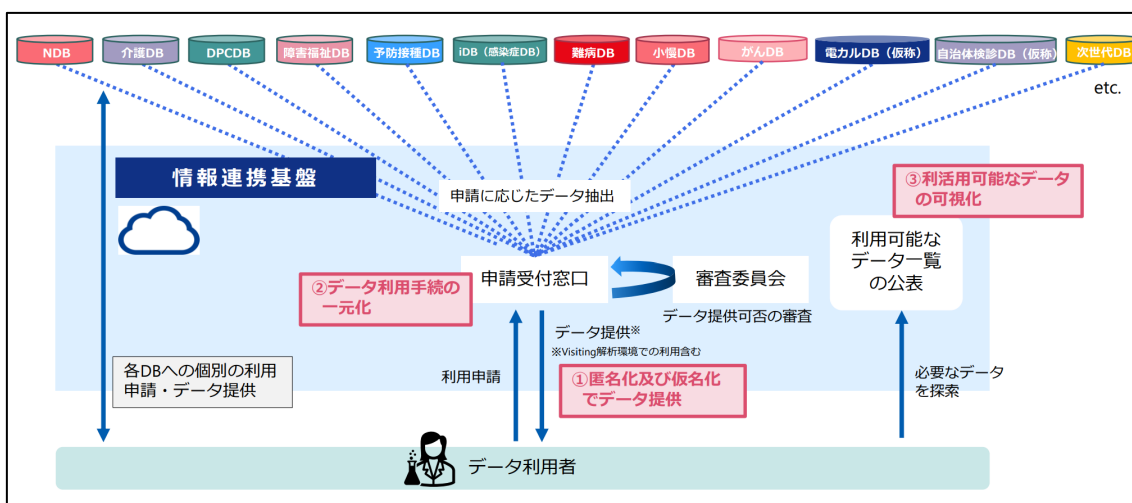


図 6-③-2：医療・介護関係の DB の利活用促進の方向性（厚労省のイメージ図⁶を引用）

● 日本版 EHDS の実現に向けた検討

2025年6月に閣議決定した「デジタル社会の実現に向けた重点計画」⁷に「データ利活用制度の在り方に関する基本方針」⁸が盛り込まれた。これは、データとAIが好循環を形成するデータ駆動社会を構築するため制度・システム・運用全体を再設計することで、人口減を克服しWell-Beingの実現を将来像として掲げている。医療をはじめ、金融、教育、モビリティ、行政を先行して取り組む分野として定めた。

医療分野については、これまでの医療DXに関する政策の進捗を踏まえ、医療データの二次利用を制度的に更に円滑化するため、次の5つの検討を行うこととされた。

- ① EHDS法において、医療機関、製薬会社等の医療データ保有者は、その保有するデータについて、研究者等の医療データ利用者へ共有することが義務付けられており、必要な情報連携基盤等が構築されることとなっていることも参考としつつ、我が国における医療データの利活用（一次利用及び二次利用）に関する基本理念や包括的・体系的な制度枠組みとそれと整合的な情報連携基盤の在り方を含む全体像（グランドデザイン）を明らかにする。
- ② 制度枠組みの対象とする医療データの具体的内容について、医学研究、創薬、医療資源の最適配分といった具体的なニーズを踏まえ、その具体的範囲を検討する。その際、電子カルテについては3文書6情報の標準化が既に進められているが、これ以外のデータ項目の利活用ニーズを踏まえ様々な形態の二次利用を可能とする医療データの更なる充実を図るとともに、利活用の効率化やより質の高いデータの収集が可能となるよう、データの適切な収集方法、内容・形式の標準化や各種医療データを横断的に解析可能とする患者の識別子についても併せて検討する。なお、電子カルテに含まれる医療データのうち、構造化されていないものについても、AIを活用し構造化することで、従前より低コストで効率的に利活用することが可能になりつつあることに留意する。
- ③ 医療機関、学会、独立行政法人等の様々な主体が保有する医療データについて、一定の強制力や強いインセンティブを持って収集し、利活用できる仕組みの在り方、そのデータを研究者や製薬会社等が円滑に利活用するための公的な情報連携基盤の在り方を検討する。その際、現状の次世代医療基盤法では、医療データの提供を行う協力医療情報取扱事業者が約150にとどまるといった状況がある中で、医療データの提供が任意かつインセンティブが乏しい等の指摘があることや円滑な医療データの収集に当たっては、医療機関等のデータ保有者のインセンティブの確保もまた重要であることに留意する。また、公的DB以外の学会のデータベース等を含めて識別子による連結解析ができるような制度設計を可能とする必要があることに留意する。
- ④ 医療データに関する個人のプライバシーその他権利利益を適切に保護しつつ、研究者等が円滑に利活用できるようにするため、仮名化情報の利活用に対する適切な監督やガバナンスの確保を前提とした患者本人の適切な関与の在り方（同意の要・不要、患者

本人の同意に依存しない在り方を含む。)等を検討する。

- ⑤ これらを実現するため、個人の権利・利益の保護と医療データの利活用の両立に向けた特別法の制定を含め、実効的な措置を検討する。なお、検討に当たっては、医療現場の負担軽減や関係機関への支援の方策、医療データを利活用する人材育成策について併せて検討するとともに、次世代医療基盤法の在り方等既存の制度との関係についても所要の検討を行う。

なお、「データ利活用制度の在り方に関する基本方針」と同じく、2025年6月には「規制改革実施計画」⁹が閣議決定され、「医療等データの包括的かつ横断的な利活用法制等の整備」の項目にEHDSを参考とした規制改革の論点が詳細に記載されている。

● 医療等情報の利活用の推進に関する検討会の設置

「デジタル社会の実現に向けた重点計画」や「規制改革実施計画」を踏まえ、医療等情報の利活用の推進に向けた検討を行うため、「医療等情報の利活用の推進に関する検討会」¹⁰（事務局：内閣府 健康・医療戦略推進事務局）が2025年9月に設置された。

この検討会では、主に医療等情報の二次利用の更なる推進に向けて、①対象となる医療等情報、②医療等情報の収集方法等、③患者の権利利益及び情報の保護等、④情報連携基盤の在り方等、⑤費用負担について議論が行われており、2026年1月に「中間まとめ」¹¹が公表された。

今後は、2026年夏を目途に議論の整理を行い、必要とされる措置内容が法改正を要する場合には、2027年通常国会への法案の提出を目指すこととされている。

● さいごに

EUのEHDS法により、悉皆性が高くゲノムデータ等を含む様々なヘルスデータが連携され解析できる基盤が構築され、製薬企業も利用できるようになることで、医薬品の研究・開発・市販後の安全性監視活動に利用できるようになることが期待される。特に医薬品の開発においては、悉皆性の高さ、データ項目の多さ、データ品質とユーティリティレベルの提供は魅力的であり、治験計画の立案のスピードアップ、臨床試験の成功確率の向上、被験者リクルートの効率化などが実現できると期待される。他方で、データそのものは解析環境外への持ち出しはできないことや、治験や質の高いレジストリレベルのデータ品質の確保は難しいと想定されることから、現行の薬事規制の中で薬事目的でのデータ利活用が出来るかどうかについては、個別に規制当局への相談が必要になるものと想定される。今後、EHDSのようなデータ利活用環境を前提とした薬事規制の改革も望まれる。

日本もEHDSを参考として医療等データの創薬等の目的を含む二次利用の促進に向けた検討が始まった。EHDSと同等あるいはそれ以上に悉皆性が高い広範な項目のデータを、安全、迅速、かつ簡便に利用できる環境が実現されるとともに、個人情報保護に関する規

制や倫理指針、さらには薬事規制の改革によって、医薬品開発が促進・効率化されることを期待したい。

<参考文献>

1. European Commission. Regulation (EU) 2024/1245 on the European Health Data Space. (https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-dataspace-regulation-ehds_en?utm_source=chatgpt.com)
2. European Commission. 欧州データ戦略 (https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/strategy-data?utm_source=chatgpt.com)
3. EHDS. EHDS の概要図. (<https://www.european-health-data-space.com/>)
4. 内閣官房. 医療 DX 推進本部. (https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/iryou_dx_suishin/index.html)
5. 衆議院. 医療法等の一部を改正する法律案. (https://www.shugiin.go.jp/internet/itdb_gian.nsf/html/gian/honbun/houan/g21709021.htm)
6. 厚生労働省. 医療等情報の利活用に向けた医療 DX の取組み. 図 6-③-2. (<https://www8.cao.go.jp/iryou/studygloup/20250903/pdf/s-3.pdf>)
7. デジタル庁. デジタル社会の実現に向けた重点計画. (<https://www.digital.go.jp/policies/priority-policy-program>)
8. デジタル庁. データ利活用制度の在り方に関する基本方針. (https://www.digital.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/5ecac8cc-50f1-4168-b989-2bcaabffe870/3f34e872/20250613_policies_priority_outline_07.pdf)
9. 内閣府. 規制改革実施計画. (https://www8.cao.go.jp/kiseikaikaku/kisei/publication/program/250613/01_program.pdf)
10. 内閣府. 医療等情報の利活用の推進に関する検討会. (https://www8.cao.go.jp/kiseikaikaku/kisei/publication/program/250613/01_program.pdf)
11. 内閣府. 医療等情報の利活用の推進に関する検討会 中間まとめ (<https://www8.cao.go.jp/iryou/studygloup/pdf/chukanmatome.pdf>)

7. RWD/RWE の利活用に向けた技術的進歩の現状 と展望

7-①. 二次利用を見据えた病院情報システムの構築

青柳 吉博 国立がん研究センター東病院 医療情報部 部長

1. HIS システムの普及と利活用について

1-1. 本邦における病院情報システム（HIS）の普及及び海外との比較

病院情報システム（Hospital Information System: HIS）の普及は徐々に進んでおり、令和5年の統計によると、一般病院では約65%、クリニックでは約55%となっている。クリニックでは低い導入率に留まっているものの、大規模病院（400床以上）では導入率90%以上と高水準である¹。米国では、病院の96%が導入済みと、高い普及率を示している。開業医（診療所レベル）でも78%がHISを導入している。米国では、認定制度があるのが特徴である²。

1-2. HIS の構成

本システムは電子カルテ（Electronic Medical Record: EMR）と部門システムで構成される。EMRは患者の診療記録を電子的に蓄積・管理するシステムである。患者の個人情報、バイタル、診療経過、処方、検査結果等を管理し、認可された医療従事者が安全にアクセスできるようにしたものである。また、医師の検査・処方・食事などの指示を電子化して伝達する機能も有する。各部門システムには、部門特有の業務フローやデータ管理機能が組み込まれており、EMRと連携しながら、EMR単体では対応が難しい機能を提供する。例えば、臨床検査や画像検査の依頼がEMRから部門システムに送られると、部門システムでは依頼に従って作業を行う。検査結果はEMRに返信され保存される場合もあるが、部門システムに保存される場合もある。

主な部門システムとしては、以下のようなものが挙げられる。

- 検査部門システム（検体検査、病理、微生物など）
- 放射線部門システム
- 薬剤部門システム
- 医事会計システム
- その他：リハビリ、栄養指導、手術管理、看護記録など

EMRデータは一般的にそのまま使われることはなく、二次利用を目的とした外部保存環境（DWHやSS-MIX2標準ストレージ等）に蓄積される。これにより、診療現場での利用だけでなく、臨床研究や治験、経営分析など幅広い活用が可能となる。一方、部門システムに保管されているデータは二次利用を想定していない場合が多く、そのままでは二次利用に適した形式で保存されていないことがある。そのため、部門システムから直接データを出力する場合には、出力範囲や構造などを十分に確認する必要がある。

本邦におけるデータ出力は手動の場合がほとんどであり、データ形式はExcelやCSVファイルなど特定の形式に決まっていない。院内はクロードネットワークのため、接続さ

れることは限定的である。また、パブリッククラウドシステムと直接連携することも一般的には無い。

HIS に保存されるデータは大きく「構造化データ」と「非構造化データ」に分かれる³。構造化データはデータベースの行・列で表現できる数値、日付、コード化された情報などであり、計算機処理に適し、二次利用や連携もしやすい。非構造化データは自由記述の文章、画像、音声、動画などであり、表現力が高いが計算機処理や二次利用は困難である。診療記録の多くは構造化・非構造化データが混在しており、研究や治験など二次利用の際には対象データの構造や内容をあらかじめ確認しておく必要がある。

二次利用を行う際には、薬剤や臨床検査に対して何らかのコードが付与されていると利活用しやすい。厚生労働省からは厚生労働省標準マスター（例：ICD10、JLAC10、YJコード）などの標準マスターが発出されているが、これまでは、医療機関ごとに独自のコードが使用される例が多くみられた。最近では、電子カルテ情報共有サービスなどデータ共有に資する公的な仕組みが構築されるにつれて、医療機関における標準コードの整備が進むと考えられる。

2. HIS の二次利用（HIS-EDC 連携、RWD としての活用を中心に）

2-1. 二次利用としての活用事例（eSource）

薬事利用を行う際のユースケースは、主に二つ考えられる。一つ目は電子データキャプチャ（Electronic Data Capture: EDC）に対して HIS 内のデータを直接転記・登録する「データ連携システム」の原資料として利用するケース（いわゆる eSource）である。eSource を利用したデータ連携を行うことで、各種データの二重入力に伴う入力作業時間や転記ミスの軽減が可能となる。また、その結果、治験依頼者による SDV の負担軽減やクエリ数の削減も見込まれる。

TransCelerate BioPharma Inc.からは、具体的な効果として次のような成果が報告されている⁴。

a. ノバルティス × メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター

【取り組み内容】

- 電子カルテ（EHR）データをスポンサーデータウェアハウスへエクスポート
- 施設内臨床検査およびバイタル情報のドメイン統合

【成果】

- 手動データ入力を 20%削減
- クエリ発生率を 50%削減
- 転記エラーゼロを達成

b. イーライリリー × メモリアル・スローン・ケタリング & イェール大学

【取り組み内容】

- EHR から EDC への直接転送

- ローカルラボデータの統合

【成果】

- データ遅延を 20.4 日から 3.5 日に短縮
- 転記エラーを 6.7% から 0%に削減
- サイト作業時間を 1 人の患者・1 研究当たり 8 時間に短縮
- モニタリング作業時間を 1 人の患者・1 研究当たり 2 時間に短縮

c. Duke 大学医学部

【取り組み内容】

- 内部 EHR から内部 EDC へのデータ連携

【成果】

- 従来の EDC と eSource の比較で 37%の時間短縮
- 1 FTE（フルタイム職員）分の作業削減
- キーストロック数を 65%削減
- データ品質が向上（エラー率を 9%から 0%に改善）

本邦では、国立がん研究センター東病院では、2014 年からデータ連携システムを治験依頼者と共同で試行し、クエリおよびデータハンドリングの時間が 73.7 時間から 0.5 時間に短縮された⁵。また、2021 年に開始となった別の試験においてはクエリ数が 160 から 3 に削減された⁶。

2-2.二次利用としての活用事例（Real-World Data）

本邦では、HIS データを RWD として研究利用する場合、その多くは厚生労働省や関連学会の支援のもとで実施されている。SS-MIX2 標準ストレージなどの国内で広く利用されている環境を活用し、HIS から必要情報を抽出・匿名化した上でデータベース化し、解析等が行われている。以下に主な事例を紹介する^{7,8}。

- J-DREAMS（Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System）

J-DREAMS は、糖尿病患者の診療情報を全国から収集するプロジェクトである。国立国際医療研究センター病院と日本糖尿病学会が共同で事業を開始し、2015 年 12 月から症例収集を開始した。

使用技術は、国内標準規格の SS-MIX2 でデータを保存した。各参加施設ではテンプレート入力を用いて診療データを構造化し、HIS から自動的に送信・集約した。

- J-CKD-DB（Development of multicenter clinical database of electronic health records）

J-CKD-DB は、慢性腎臓病患者の診療データを全国規模で集約するプロジェクトである。日本腎臓学会と日本医療情報学会が厚労省委託研究として 2014 年度に開始された。

3.HIS の活用と FHIR

3-1.FHIR とは

Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) は、医療情報の相互運用性確保を目的に HL7 (Health Level Seven) が開発した次世代の医療情報交換標準規格であり、以下の特徴を備えている。

- Web 技術との親和性：RESTful API、JSON、XML などの技術を活用し、軽量かつ柔軟な情報交換が可能である。
- リソースベース設計：患者、診療、検査、薬剤などの情報項目を「リソース」として定義し、必要な情報のみを取得・更新を可能とする。
- 相互運用性の向上：異なる医療機関・システム間での情報共有を容易にし、地域医療連携や研究利用を促進する。

FHIR は本邦の医療 DX 推進において、医療情報の標準化と相互運用性の向上を目的として採用されている。2025 年より開始となった電子カルテ情報共有サービスでは、文書情報、患者サマリーが FHIR を用いて連携される。一方で、研究利用に対する利活用については十分検討されておらず、今後の検討が求められる⁹。

3-2. 研究における FHIR の利活用と Vulcan の活動について

HL7 では、特定の領域ごとに製薬企業や医療機関、行政機関など複数のステークホルダーが協働して、FHIR 標準の実装ガイドや関連仕様を迅速に作成・普及させることを目的としたアクセラレーションプログラム (FHIR Accelerator Program) が組織されている

¹⁰。現在 HL7 が支援する主な FHIR アクセラレーターには、Argonaut、CARIN Alliance、Da Vinci Project、Gravity Project、CodeX、Vulcan、Helios、FAST の 8 つがあり、そのうち、Vulcan は臨床研究と診療のデータ連携 (治験・市販後試験等における EHR データの二次利用と効率化) を主な目的として組織されている。Vulcan には製薬企業、IT ベンダー、規制当局 (FDA 等)、学術機関などが参加している。

プロジェクトは Adverse Events、Electronic Product Information、FHIR to OMOP、Phenomics Exchange for Research、Real-World Data、Schedule of Activities、UDP: Utilizing the Digital Protocol が行われている¹¹。

Vulcan におけるプロジェクトごとのバロットレベルと投票状況とは以下のようになっている。

Project	Ballot Level	IG - Ballot Date
FHIR to OMOP	Informative	Sep 15, 2025
Phenomics Exchange	For Comment	Jan 13, 2026
Schedule of Activities (SoA) - v2.0	STU	Sep 15, 2025
Utilizing the Digital Protocol (UDP)	STU	Sep 15, 2025
API Exchange for Medicinal Products (APIX)	STU	Jan 15, 2027
Electronic Product Information (ePI) - v2.0	STU	Sep 15, 2026

3-3.本邦における FHIR および Vulcan に関する活動について

本邦からは、国立がん研究センター東病院、富士通株式会社、Pfizer R&D 合同会社が Vulcan に参加している。また、2023 年日本医療情報学会では、「HL7 FHIR を活用した治験・臨床研究の国内事例とグローバルな取り組み」として、JASPEHR Project による臨床情報収集事業および Vulcan のビジョンに関する発表が行われた。また、2024 年には FHIR を用いたデータ連携の可能性に関する机上調査が実施されている¹²。

4. OMOP を利用した RWD 研究

Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) は、2010 年に米国のファウンダーション・フォー・ナショナル・インスティテューションズ・オブ・ヘルス (FNIH) により設立された。OMOP の目的は医薬品の安全性に関する観察研究のために、様々な医療データを共通のフォーマットで扱うことができる大規模データ活用手法の確立にある。OMOP プロジェクトの成果として生まれたのが、共通データモデルである「OMOP CDM」である。2014 年に、OMOP はプロジェクト終了に伴って、「OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics)」に移行された。現在、OMOP という名称はプロジェクト名ではなく、データモデルそのものを指す。OHDSI は、学術機関、医療機関、製薬企業などがグローバルに参加するコミュニティであり、オープンサイエンスの理念のもと、プロトコルやソフトウェアの公開・共有、多施設・多国間における RWD 研究推進などを掲げて活動している¹³。また、OMOP には以下のような利点がある。

- 施設や国・地域ごとに異なるレセプトデータ、HIS データ、その他様々なソースデータを、統一された形式と標準コードに変換可能である。また、その変換過程で、元データとのトレーサビリティが確保されている。
- 観察研究、薬剤疫学、医療経営分析など様々な用途で活用でき、規制当局における医薬品監視の分野においても信頼性の高い解析が可能である。
- OHDSI が基本理念とするオープンサイエンスのもと、ソフトウェアが公開されており、誰でも無償で利用・参照できる。また、計画書が公開されている研究もあり、容易に参加することが可能である(なお、クローズドな研究も実施可能)。現在、OMOP CDM および OHDSI コミュニティはヨーロッパ、アジアの多くの国・地域に広がっており、様々な医療機関・学術組織・製薬業界が参画し、OMOP CDM 対応データベースの構築が進められている。日本国内でも、2019 年より OHDSI JAPAN が設立され情報共有等が開始となった。また、医療技術実用化総合促進事業内で実施されている Real-World Evidence (RWE) 創出のための取り組み(通称臨中ネット)においても、OMOP CDM 構築を目指したタスクフォースが組織され、調査や導入手順の整備等が行われた¹⁴。HIS データを OMOP CDM に変換する取り組みは国立がん研究センター東病院で実施された。その結果、処方、注射、臨床検査、等の項目について OMOP CDM への変換が可能であった¹⁵。商用のデータベースでは、複数のサービスにおいて OMOP 導

入が進んでいることが確認された^{16,17}。

5. HIS に対する質の担保について

5-1.HIS を診療で利用する上でのガイドライン

従来 HIS を運用する際には、厚生労働省から発出されている「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」¹⁸と経済産業省および総務省が共同策定した「医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン」¹⁹に従って運用することになっている。前者は主に医療機関自らが医療情報システム運用する際に遵守すべきリスク管理やセキュリティ、運用体制などについて詳細に示したものであり、後者は医療情報のクラウド化や外部事業者の利用が進むなかで、サービス提供事業者向けに安全管理の要件やガバナンス体制、委託時の留意点などを定めている。最近では、生成 AI 等を利用した業務が行われることも想定される。ユースケースとしては、診療記録サマリーの自動作成や患者向け説明文の生成などが考えられるが、適切に生成 AI が利用されるようガイドラインが必要である。現在、医療 AI プラットフォーム技術研究組合から医療・ヘルスケア分野における生成 AI 利用ガイドラインが発出されている²⁰。また、日本デジタルヘルス・アライアンスからは、ヘルスケア事業者のための生成 AI 活用ガイドが発出されている²¹。

5-2.HIS を治験における電子的な原資料とするためのアセスメントについて

臨床研究は、臨床試験中に収集されたデータと、研究対象に関連する過去の医療情報の組み合わせを利用する。臨床研究に必要なデータポイントの多くは HIS システムから得られており、臨床研究の「eSource」となっている。これらのデータポイントが医療機関のシステムから直接提供される場合でも、一度転記されてから提供される場合でも、そのデータ元である医療機関側の HIS が臨床研究に関する規制および該当ガイダンス文書で定められた基準に対応していることを確認する必要がある。そのような状況の中、eClinical Forum²²は臨床試験にデータを提供するために、治験責任医師の施設内システムの適合性を評価する eSRA (eSource Readiness Assessment Tool) を開発した²³。eSRA は、eClinical Forum のメンバーである治験依頼者や CRO のモニター (CRA)、データマネージャー、実施医療機関の担当者などが協力して開発した評価ツールであり、日本語版も提供されている。eSRA は必ずしも全ての設問事項に適合している必要は無いが、重要な項目は明確になっており、その旨が明記されている。特に、データの真正性や完全性、監査証跡、アクセス管理、エラー記録、非改ざん性担保、長期保存要件などの項目は重要度が高い。アセスメントを行う際には、回答とともに回答の根拠となったエビデンスも明示しておくことが望ましい。HIS は定期的なリプレースやバージョンアップが行われるため、eSRA によるアセスメントを要件定義書や調達仕様書等にあらかじめ盛り込んでおくことで、導入時や更新時の適合確認を円滑に進めることができる。また、eSRA 自体も定期的な更新されるため、最新版を常に参照し、新たな変更点を把握したうえで評価を行い、必

要に応じて依頼者や関係部門に結果を提出できる体制を整えておくことが、信頼性の高い eSource の実現に寄与すると考えられる。

6. HIS を二次利用する際の課題

6-1. 非構造化データの取り扱い

非構造化データを二次利用するには、構造化データへ変換する必要がある。構造化の手法には、EMR のテンプレート機能（入力フォームやチェックリスト等）を用い、診療情報を入力する際に構造化する方法が良く提案されている。テンプレートを利用することで、記録内容を標準化し、構造化データとして保存が可能である。また、テンプレートには入力漏れを防止する機能や記録のばらつきを防止する機能がある。

一方で、テンプレートの利用には課題もある。従来、医療用語の多くは微妙なニュアンスがあり、否定や時間的表現、曖昧な表現が多用される傾向がある。これらはすべて、構造化データとして表現するのが困難であり、無理にテンプレートを使うことで診療の妨げになる可能性がある。Robaerts は電子健康記録（EHR）を構造化することは、その再利用を可能にすることで有益な方法ではあるが、同時に、人間同士のコミュニケーションにおける自然言語の重要性も留意すべきであると説明している。すなわち、EHR を構築する際や EHR を分析するために自然言語処理（Natural Language Processing: NLP）などを導入しても、自然言語の使用を許容する必要があると説明している。著者らは、テンプレートの利用について、医療者自身が業務上の課題を解決できると考え、積極的に要望した場合には有用であると考え、そうでない場合にはかえって診療の負担となる可能性があると考え。最近、テキストマイニングや NLP 等の技術が一般的になっているため、非構造化テキストデータの利活用にあたっては、それらの技術を活用して処理する方法についても検討すべきである。

6-2. データ所在の確認

前述のとおり、HIS には、EMR だけでなく、検査部門や放射線部門などの部門システムが組み込まれている。医療現場でオーダーが入力されてから結果が EMR に反映されるまでは複数のシステムが連携し、部門ごとに異なるプロセスが存在するため、必要に応じてその流れを正確に確認することが重要である。例えば臨床検査では、医師が EMR から検査オーダーを行い、その情報が検査部門システムに送信される。その後、サンプル採取・分析・判定等が行われ、結果データが同部門システム内で記録・管理される。最終的に、この結果が自動転送されるか、あるいは手動で EMR に反映されることで、初めて依頼者が参照できる状態となる。この過程には、サンプルの受付、前処理、分析装置による測定、技師による確認、結果の修正など、部門内で多数の複雑な処理が介在する。臨床検査データを確認する際、部門システムの運用が不適切（例：検体採取日が不明、機器トラブルや人為的ミスによる記録不備、結果転送時のデータ欠損など）な場合、その信頼性に影響を及ぼす可能性がある。また、手作業や独自の記録ルールがある場合も注意が必要である。

以上を踏まえ、我々は必要に応じて、オーダーから結果が確認されるまでのデータフローを正確に把握すべきであると考え。部門システムが適切に運用されていれば、各工程のタイムスタンプや補足情報が記録されるため、オーダーから結果反映までの一連の処理を追跡でき、それによってデータの信頼性および再現性の担保に大きく寄与すると考えられる。

<参考文献>

1. 厚生労働省. 医療分野の情報化の推進について
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/johoka/index.html) [参照 2025 年 10 月 17 日]
2. 米国保健福祉省保健 IT 局 (ONC). National Trends in Hospital and Physician Adoption of Electronic Health Records. HealthIT.gov (<https://www.healthit.gov/data/quickstats/national-trends-hospital-and-physician-adoption-electronichealth-records>) [最終アクセス日: 2025 年 9 月 19 日]
3. 青柳吉博. リアルワールドデータ (RWD). 柴田龍弘 編. がんゲノムベディア 77 の キーワードで理解するゲノム医療とゲノム研究. 羊土社; 2024, p.205.
4. TransCelerate Biopharma Inc. eSource Solutions.
(<https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/esource-solutions/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
5. 青柳吉博. 治験における病院情報システムから治験依頼者への直接データ送信方法の 構築. DIA Japan Annual Meeting 2015. 2015 年 11 月 16 日.
6. Taniguchi R. The Challenge of EHR – EDC data Integration with the Standardized eWorksheet from the CRC. 26th DIA Annual Workshop for Clinical Data Management. 2023 Feb 28.
7. 厚生労働科学研究成果データベース. (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/24888>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
8. J-CKD-DB. (<https://j-ckd-db.jp/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
9. 厚生労働省. 電子カルテ情報共有サービス.
(https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/johoka/denkarukyoyuu.html) [参照 2025 年 10 月 17 日]
10. HL7 International. FHIR Accelerator Program. (<https://www.hl7.org/about/fhir-accelerator/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
11. HL7 Vulcan. (<https://hl7vulcan.org/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
12. Takiguchi M, Aoyagi Y. Efforts to link clinical trial data from EHRs to EDC elements in HL7 FHIR. The 21st DIA Japan Annual Meeting 2024. 2024 Oct.
13. OHDSI. The Book of OHDSI. (<https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
14. AMED. RWE 創出のための取組 (臨中ネット) 成果物一覧.
(https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004_seika01.html) [参照 2025 年 10 月 17 日]
15. Aoyagi Y et al. Feasibility of Converting EMR Data to OMOP CDM and Utilizing OHDSI Analysis Tools in Japan. Stud Health Technol Inform 2025;329:1946 – 7. [参照 2025 年 10 月 17 日]
16. TriNetX. OMOP Common Data Model Toolkit Press Release. (<https://trinetx.com/press-releases/omop-common-datamodel-toolkit/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
17. JMDC. ニュースリリース 2025 年 9 月 30 日.
(<https://www.jmdc.co.jp/news/news2025/news20250930/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]

18. 厚生労働省. 第6回医療情報システムの安全管理に関するガイドライン等検討会 資料.
(https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000516275_00006.html) [参照 2025 年 10 月 17 日]
19. 経済産業省. 医療情報を取り扱う情報システム・サービスの提供事業者における安全管理ガイドライン. (https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/teikyoujigyousyagl.html) [参照 2025 年 10 月 17 日]
20. HAIP-CIP. ニュースリリース 2025 年 7 月 11 日.
(<https://haip-cip.org/news/20250711/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
21. 日本デジタルヘルス・アライアンス (JaDHA). ニュースリリース 2025 年 2 月 7 日.
(<https://jadha.jp/news/news20250207.html>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
22. eClinical Forum. (<https://eclinicalforum.org/>) [参照 2025 年 10 月 17 日]
23. eClinical Forum. Site System Assessments.
(<https://eclinicalforum.org/site-system-assessments>) [参照 2025 年 10 月 17 日]

7-②. 大規模言語処理の RWD/RWE の「適合性」「信頼性」担保への活用の展望

安藝 理彦 富士通株式会社 クロスインダストリー事業本部 Healthy Living 事業部

1. 非構造データの構造化と FHIR による標準化支援

RWD の多く、特に電子カルテ内の自由記載（診療録、看護記録、紹介状など）は非構造データであり、従来は情報抽出や構造化が困難だった。この問題に対して、大規模言語モデル（Large Language Models : LLM）は強力な解決手段を提供している。GPT（Generative Pre-trained Transformer）系や BioBERT（Bidirectional Encoder Representations from Transformers for Biomedical Text Mining）といった医療特化 LLM は、自然言語で記述された病状、診断、治療経過などの情報を高精度に抽出し、ICD-10（International Classification of Diseases, 10th Revision）や LOINC（Logical Observation Identifiers Names and Codes）といった標準コードへのマッピングを自動化できる^{5,6}。

また、抽出した情報を FHIR リソース（Patient, Condition, Observation など）として整形することで、国際的に相互運用可能な構造化データとして利活用できるようになる⁸。たとえば、ある患者の紹介状テキストから「肺癌ステージ IIIa」「EGFR 変異陽性」「ゲフィチニブ処方」などを抽出し、それを Condition, Observation, MedicationRequest といった FHIR リソースで表現する一連の流れが LLM で自動化されつつある^{8,9}。

このような LLM × FHIR の連携は、多施設や国際間でのデータ比較・統合を可能にし、精度の高い RWE 創出につながる。

2. 「適合性」評価への LLM の応用

RWE 研究において、「このデータは目的に合っているか？」という適合性の評価は非常に重要である。LLM はメタ情報の分析や記録様式の比較を通じて、適合性評価を支援できる。

たとえば、特定の疾患コホート（例：再発乳がん）を抽出する際、対象データの診療科、施設別記録様式、検査頻度、用語の揺れなどを LLM が解析し、「データのばらつきが高いため注意が必要」「Stage 分類が明記されていない症例が多数存在」などのアラートを提示できる^{5,9}。これはデータの精度検証とコホートの健全性確認に直結する。

さらに、FHIR 標準に準拠した情報構造をもとに、症例間の記録項目の有無や欠損傾向を比較することも可能となり、「適切な症例選定がなされているか」という問いに対して定量的な裏付けが得られる⁸。

3. 「信頼性」担保と説明可能性の向上

信頼性の高い RWE を生成するには、記録された内容が事実を正しく反映しているか、解析の再現性があるかが重要となる。

LLM は、自由記述の文脈から情報の確実性を評価する能力を持ち、「～の可能性あり」「～が疑われた」といったあいまいな表現と、「確定診断」「明記された処方」の区別を行い、信頼度スコアを付与することができる^{5,7}。さらに、Chain-of-Thought やプロンプトログを通じて、どのような判断ロジックで情報を抽出・構造化したのかを可視化し、説明可能性 (explainability) を高める機能も注目されている¹⁰。

また、FHIR ベースで構造化された情報は、情報の出典・取得日時・医療機関・文書種別 (退院時サマリなど) を含めた属性情報 (meta) を持つため、LLM が出力した情報の信頼性評価やトレーサビリティの確保にも有用である⁸。

4. LLM と FHIR による自動品質評価・バイアス検出

RWD に内在する施設間差、記録者差 (医師 vs 看護師)、治療方針の違いなどによるバイアスを可視化・修正することも RWE の品質担保に不可欠である。LLM は、記録内容の傾向分析やクラスタリングによって、潜在的バイアスの検出を支援できる⁹。

さらに、FHIR を用いたデータ構造であれば、抽出済みの情報を他施設の類似症例と比較することが容易となり、「治療開始時期の遅れ」「検査項目の偏り」などのパターンをデータ横断的に検出できる。これにより、信頼性のある研究設計・解析設計が促進される。

5. 倫理・プライバシー配慮と標準的ガバナンス

医療情報に LLM を適用する際は、個人情報保護、インフォームドコンセント、AI バイアス、説明責任といった倫理的側面も同時に考慮しなければならない¹⁰。

FHIR は、Consent リソースを使って「患者が同意した範囲」や「データの再利用条件」を明示的に管理できる設計となっており、LLM が生成するアウトプットに対しても、この Consent 情報をトレースできるよう連携することで、ガバナンスの確立に資する^{8,10}。

6. 展望：RWD 解析エコシステムの次のステージへ

今後、LLM は単なるデータ処理エンジンから、RWE 生成のパートナーとして進化していく。具体的には：

- 非構造テキストの FHIR 準拠構造化の完全自動化

- 信頼性スコア付きの症例抽出 (適格性評価)

- 自動コホート設計とプロトコル草案生成

- LLM を活用した説明文の生成 (審査・査読対応)

といった活用が現実化していく^{5,7,8}。

さらに、エージェント型 AI が登場することで、研究プロセスは「人が命令する自動化」から「AI が課題を探索し改善し続ける自律化」へと進化が論じられている¹¹。

日本においては、FHIR 対応 EMR の普及や、標準化済みデータ共有基盤の整備（JP Core、SS-MIX2 拡張など）とあわせて、医療機関・製薬企業・アカデミアが連携した構造化 × 標準化 × 自動化の RWD 活用エコシステム構築が急がれる^{1,8,9}。

<参考文献>

1. 厚生労働省. リアルワールドデータ等の利活用に係る検討会 中間とりまとめ. 2021 年 3 月 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000745317.pdf>.)
2. U.S. FDA. Real – World Evidence. (<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/realworld-evidence>)
3. EMA. Real – world evidence (RWE) – an introduction. 2022 (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/real-world-evidence>)
4. Johnson AE et al. MIMIC – III, a freely accessible critical caredatabase. Sci Data 2016;3:160035.
5. Singhal K et al. Large Language Models Encode Clinical Knowledge. Nature 2023;622:329 – 36.
6. Lee J et al. BioBERT:a pre – trained biomedical language representation model. Bioinformatics 2020;36 (4) :1234 – 40.
7. Rajpurkar P et al. Evaluation of ChatGPT for clinical decision support in radiology. Radiol Artif Intell 2022;5 (5) :e230020.
8. 富士通株式会社. FHIR と AI を活用した医療情報連携の高度化. 第 28 回医療情報学連合大会. 2024 年.
9. 日本製薬工業協会 (JPMA). RWD/RWE 活用に関するガイダンスの国際動向と国内での整備. 2022 年. (https://www.jpma.or.jp/about/issue/grdf/pdf/2022_rwd_rwe_guidance.pdf)
10. WHO. Ethics and Governance of Artificial Intelligence for Health. 2021. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>)
11. Gridach M et al. Agentic AI for Scientific Discovery:A Survey of Progress, Challenges, and Future Directions. 2025.

7-③. 大規模言語処理の RWD/RWE の「適合性」「信頼性」担保への活用の展望

田島 絵里 Flatiron Health K.K. (フラットアイアンヘルス株式会社)

はじめに

昨今の人工知能 (AI)・機械学習 (ML) 技術の急速な進展により、電子カルテ内に保存された非構造化データを含む臨床情報を大規模かつ効率的に抽出することができるようになり、RWD 構築および RWE 生成の高度化・迅速化への期待は大きい。一方で、大規模言語モデル (LLM) 等の技術を活用したデータ抽出には品質保証の課題も大きく、適切な検証方法の確立が不可欠である。

Flatiron Health では米国で先行して、上記のような課題に対応しながら LLM を活用した RWD 構築に取り組んでいる。本稿では、がん領域における LLM を活用した RWD 構築と RWE 生成において、如何にして適合性 (Relevance) と信頼性 (Reliability) を担保できるかについて考察する。

1. RWD 構築における LLM をはじめとする AI/ML 活用の可能性

電子カルテ上のデータは構造化データと非構造化データに分類され、二次利用に向けた臨床データ抽出の観点からは、それぞれ下記のような特徴を有する。

- **構造化データ**：患者属性、来院日、検査値など、事前に定められた構造で整形し保存されるデータ
 - 表形式などのデータフィールドに整理されており、比較的容易な検索や解析が可能であるものの、離散的な結果が入力されており、場合によっては臨床的文脈に欠ける
- **非構造化データ**：プログレスノート、病理レポート、放射線レポート、バイオマーカー検査結果、紹介状など、テキストや画像などの形式で保存されるデータ
 - プログレスノートや各種レポートなど、自由記載のテキスト文書や画像形式で保存されており、豊富な臨床的文脈が含まれるが、統一された体系に基づく抽出と解析が困難である

電子カルテデータの抽出において、構造化データのみを対象とした場合データの完全性は約 50%に留まるのに対し、スキャン文書のような非構造化データも含めると約 80%となるという研究報告¹もあり、RWD の構築において非構造化データを含めることの重要性が示されている。

近年の LLM の台頭により、電子カルテから臨床データを抽出するための活用は進み、がん領域における RWD のデータ抽出においても、スケーラビリティと効率性の両面で大幅な改善がもたらされている。特に、これまで困難だった非構造化データの処理を LLM を活用し効率的に行えるようになれば、大規模かつ臨床的な深さを有する RWD の構築への貢献が期待される。

一方で、LLM のような新たな技術の活用には課題も存在する。特に、臨床上または薬事上の意思決定に資する良質の RWE を生成する上で必須である、RWD の信頼性・精度・公平性の担保に関する課題は大きい。また、既存の RWD の品質保証フレームワークは、LLM 抽出データに特有のエラーや複雑性には完全に対応できておらず、現時点で FDA や EMA、英国 NICE などのガイドラインにおいても、LLM による抽出データの品質評価方針はまだ提示されていない。

2. Flatiron Health の RWD と LLM 等の AI/ML の活用

Flatiron Health は、米国において 280 を超えるがんのコミュニティクリニックおよび学術医療機関とパートナーシップを結び、包括的ながん領域における RWD を構築している。『薬事に用いた RWD/RWE の事例紹介と「適合性」と「信頼性」』でも述べている通り、電子カルテ等の臨床情報システムよりがん診断を有する患者の診療情報を抽出し、構造化・非構造化データ両方の処理を行って研究に利用できる形でがん種別の RWD データベースを作成している。

こうして構築された RWD は、製薬企業による医薬品開発や上市後のエビデンス生成、学術医療機関による比較効果研究をはじめ、様々な研究やユースケースに活用されている²。

さらに 2020 年以降、Flatiron Health は日本・イギリス・ドイツにおける電子カルテ由来 RWD 構築の取り組みを開始し、2025 年 8 月現在、この 3 カ国において 30 以上の学術医療機関、大学、病院・地域医療機関からなるグローバルネットワークを構築している³。日本でも大規模医療機関と連携し、米国で確立した方法論を元に、国内の医療実態や関連法規に即した方法でデータ収集・RWD 構築・RWE 生成支援を行っている。米国・日本・イギリス・ドイツの 4 カ国でアクセスできる患者基盤は 500 万人以上にのぼる。

Flatiron Health の各国共通のアプローチとして、非構造化データを含めた RWD を構築する際には、独自の「技術支援型アブストラクション (technology-enabled abstraction)」手法を確立・運用している。専門的に訓練されたアブストラクターによる手動レビューと Flatiron Health 独自の技術プラットフォームを組み合わせることで、データ抽出の効率性と一貫性を最大化している。

一方で、すべての患者に対するアブストラクションや、複雑な変数の抽出には時間と労力を要するという課題がある。そこで Flatiron Health では、特に米国で先行して ML を用

いた RWD の拡大に取り組んできており、初回診断日、組織型、原発部位、バイオマーカー検査有無、治療開始日、喫煙歴、PD-L1 などの変数について、ML を活用した抽出に関する研究結果を報告している⁴。

さらに現在、LLM の導入により非構造化データの高度な理解・整理が可能となり、より複雑な変数の精度の高い抽出が実現することで、新たなデータ抽出の可能性が広がっている。

LLM を活用したデータ抽出のアプローチでは、まず関連する非構造化データに対してプロンプトを入力し、変数ごとに最適なモデルを用いて JSON 形式でアウトプットを得る。得られた LLM の出力に後処理を施し、データセットとして成形する。特に重要なのは、従来のアブストラクションによるデータとの比較評価およびエラー解析である。アブストラクションされたデータと異なる箇所については、原因を慎重に分析し、どの段階で誤差が生じているのかを理解した上で、反復的な改善を行う。LLM によるデータ抽出は信頼性や精度に疑問が残る場合も多いが、このプロセスを通じて確認と改善を繰り返すことで、信頼性の高いデータセットの構築が可能となる。現在、アメリカだけでなく日本・イギリス・ドイツにおいても、これらの技術の活用に向けて取り組みを進めている。

3. VALID Framework (LLM/ML 抽出情報・データの精度検証フレームワーク)

Flatiron Health では、上述のプロセスを通じて得られたデータの品質保証にも積極的に取り組んでおり、LLM により抽出されたデータの品質を評価する枠組みとして図 7-③-1 に示す VALID フレームワーク (The Validation of Accuracy for LLM/ML-Extracted Information and Data Framework) を提唱している。

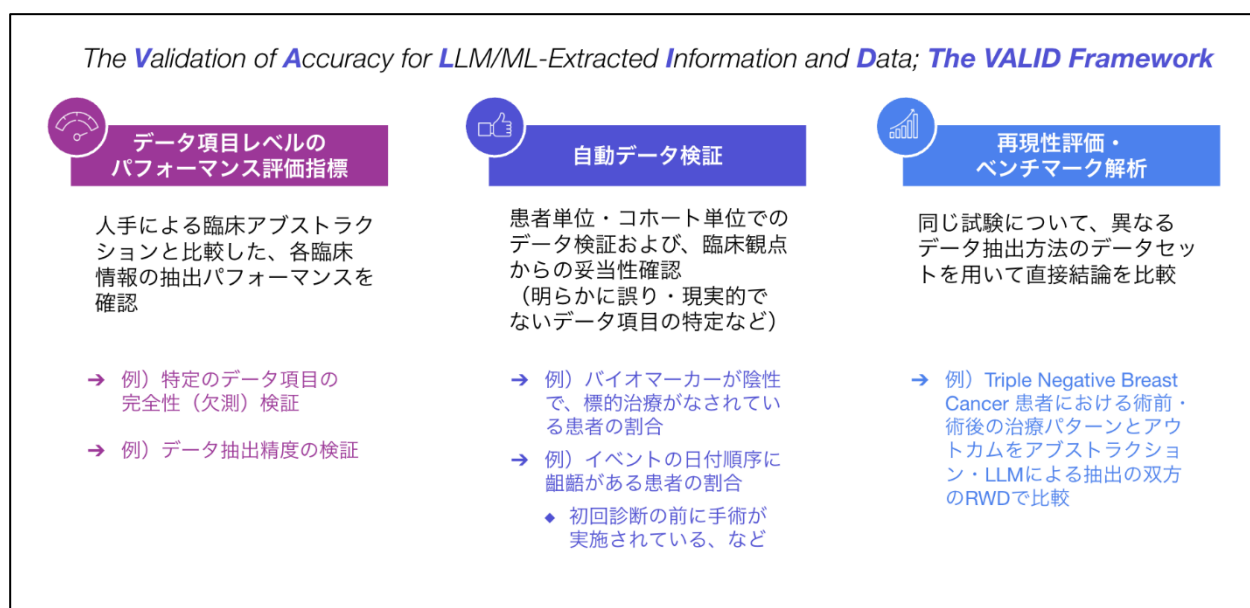


図 7-③-1. Flatiron Health が開発した機械学習・大規模言語モデルにより抽出された RWD の品質評価の枠組み: VALID フレームワーク (The Validation of Accuracy for LLM/ML-Extracted Information and Data Framework)

本フレームワークは、以下の3つの要素より構成される。

① データ項目レベルでのパフォーマンス評価指標 (Variable-Level Performance Metrics)

LLMによって抽出されたデータを、人手による臨床アブストラクションで抽出されたデータと比較し、データ項目の抽出精度（再現率、適合率、F1スコア）と完全性（欠測）を検証し、各臨床情報の抽出パフォーマンスを確認する。

② 自動データ検証 (Automated Verification Checks)

患者単位またはコホート単位でのデータ検証を行い、臨床の観点からデータの妥当性を確認する。

具体的には、

- バイオマーカー検査結果が陰性で標的治療がなされている患者の割合
- イベントの日付順序に齟齬がある患者の割合（例：診断前に手術の実施がある症例の割合）

などの確認により、明らかに誤りがある、または現実的でないデータ項目の特定を行い、LLMのモデルやプロンプトを修正することにより継続的改善を図る。

③ 再現性評価・ベンチマーク解析 (Broad Cohort Characterization and Subcohorts of Interest)

同じ試験について、LLMと人手によるアブストラクションの双方の手法で抽出されたデータセットを用いて直接比較することで、再現性の評価を行う。

具体的な取り組みとして、下記のような事例が挙げられる。

- **特定の対象集団における実臨床下でのアウトカムの検証：**

HER2陽性転移性乳がんの診断を有し、一次治療としてペルツズマブ/トラスツズマブ/ドセタキセル（THP）療法を投与された患者集団において、実臨床下での全生存期間（real-world overall survival; rwOS）を、LLMと人手によるアブストラクションの双方で抽出されたデータを用いて解析した。

LLMデータには、乳がん診断、転移診断、HER2検査結果（陽性・陰性）などの各モデルを併用した。結果として、両手法で算出した生存曲線はほぼ重複し、データ抽出アプローチ間で一貫性が確認された。また、既報のCLEOPATRA試験データ⁵と一致していることが示された。

- **がん種横断のリアルワールドエンドポイントの検証：**

14のがん種における実臨床下の増悪（real-world progression; rwP）の情報をLLMと人手によるアブストラクションの双方で抽出し、それぞれを用いて実

臨床下の無増悪生存期間（real-world progression free survival; rwPFS）を解析した。

その結果、全がん種において rwPFS の中間値の差は 1 ヶ月未満であり、95% 信頼区間も重なっていた。この研究結果は、Flatiron Health より 2025 年の米国癌学会（AACR）にて発表された⁶。（図 7-③-2）

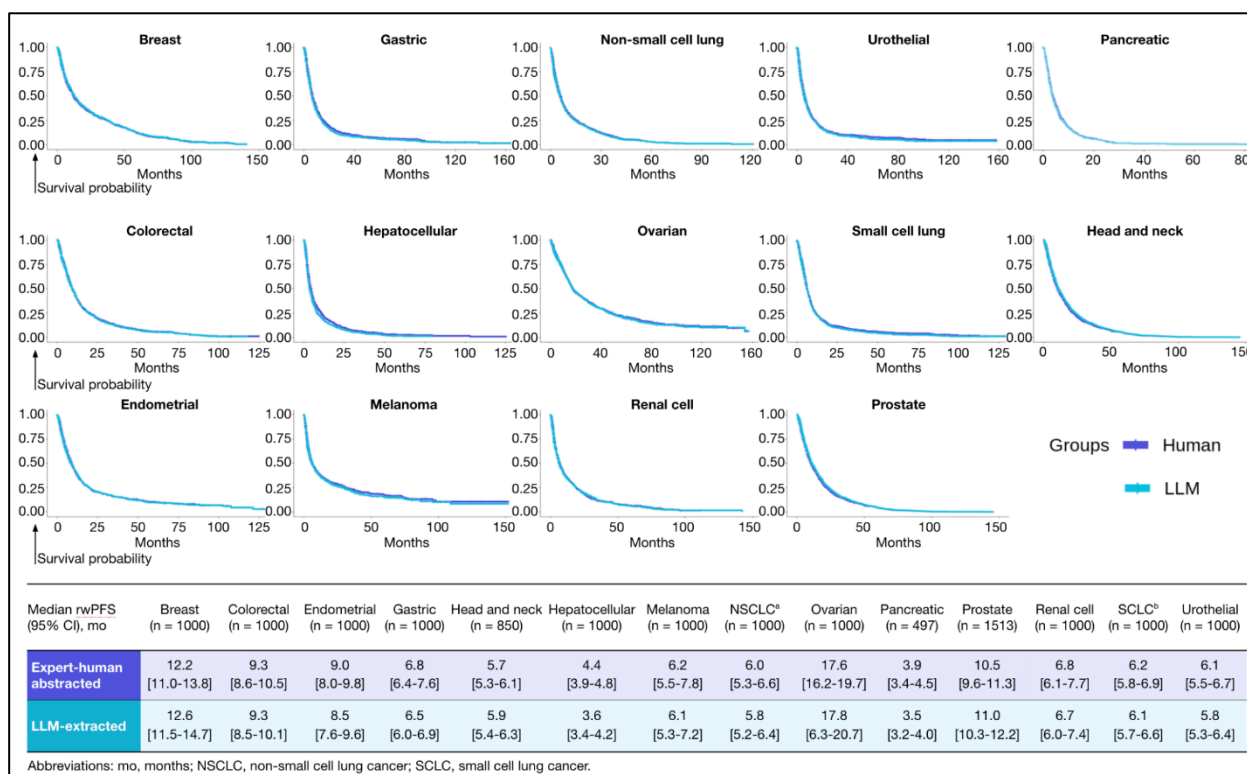


図 7-③-2. アブストラクションと LLM で抽出された 14 種類のがん種別 RWD の rwPFS 中央値比較

Flatiron Health ではアブストラクションを通じて構築したデータセットを活用することで、上記のような検証を行い、LLM を活用して抽出したデータポイントを含む信頼性の高いデータセットを構築している。既にそのようなデータが重要な研究に活用されはじめており、例えば P-VERIFY 研究では、約 9,100 例の HR+/HER2- 転移性乳がん患者のデータを用い、CDK4/6 阻害薬 3 剤（パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ）とアロマターゼ阻害薬の一次併用療法における比較有効性解析が実施された。解析の結果、3 剤間の rwOS および rwPFS に有意な差は認められず、CDK4/6 阻害薬の比較有効性を検討した過去最大規模のリアルワールド研究としても重要なマイルストーンとなった^{7,8}。

また、LLMによって抽出・構築された Flatiron Health の RWD は既に薬事申請や Post-Marketing Commitment (PMC)・ Post-Marketing Requirement (PMR)にも利用され始めている。LLM を用いて構築された RWD についても、その他の RWD と同様に品質保証が不可欠であり、fitness-for-purpose の評価が重要となる。規制当局の受容性については今後も注視が必要であるが、現時点では品質担保の手法や fitness-for-purpose について透明性をもって提示しつつ、当面はアブストラクションデータとの併用も行いながら、当局への働きかけも進めている。品質保証の担保や fitness-for-purpose の評価さえ適切に行うことができれば、データ抽出の技術自体について過度に指摘されることはないとする見方もある。

まとめ

LLM は、がん領域における RWD の構築・RWE の生成において革新的な可能性を秘めているが、RWD/RWE が臨床上また薬事上の意思決定に影響を与える可能性があることから、活用には適切な品質保証が不可欠であり、その実施は注意深く透明性を持って進めるべきである。VALID フレームワークのような包括的な検証アプローチを導入することで、LLM 抽出データの「適合性」と「信頼性」を担保しつつ、がん医療の質向上とエビデンス創出の加速化を実現できる。

今後さらに LLM を活用して RWD 構築・RWE 生成を進めるためには、適切なモデル選定や性能評価、新たなバリデーション手法の開発、これまで以上に大規模なデータの取り扱いが必要となるため、臨床医、疫学研究者、データサイエンティスト、生物統計家、ソフトウェア・機械学習エンジニア、医療情報専門家といった多様なエキスパートが一層緊密に結集し連携することが不可欠となる。また長期的には、技術進化の加速に伴い、バリデーションにおける比較基準として、RWD の「ゴールドスタンダード」をいかに定義するかについての議論が重要になると考えられる。

日本において RWD/RWE 活用における LLM の価値を最大化するためには、日本固有の電子カルテシステムや規制要件、言語への適応は前提としつつ、上記のような品質保証の取り組みを透明性を持って推進することが必要である。最終的には抽出手法の違いに左右されることなく、信頼性の高いデータセットを構築し、薬事を始めとする様々な用途において、安全かつ効果的に活用できる体制を整備することが重要である。

<参考文献>

- 1) Zhao Y et al. Assessing the contribution of scanned outside documents. JCO Clin Cancer Inform 2023;7:e2200118.
- 2) Adamson B et al. Characterisation of oncology EHR-derived real-world data in the UK, Germany, and Japan. ESMO Real World Data Digit Oncol 2025;7:100113.
- 3) Flatiron Health. Press Release: Flatiron Health triples global oncology research network, unlocking multinational evidence generation

(<https://resources.flatiron.com/press/flatiron-health-triples-global-oncology-research-network-unlocking-multinational-evidence-generation>)

- 4) Adamson B et al. Approach to machine learning for extraction of real – world data variables from electronic health records. *Front Pharmacol* 2023;14:1180962.
- 5) Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2 – positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372 (8) :724 – 34.
- 6) Flatiron Health. Using large language models for scalable extraction of real – world progression events across multiple cancer types. (<https://resources.flatiron.com/publications/using-large-language-models-for-scalable-extraction-of-real-world-progression-events-across-multiple-cancertypes>)
- 7) Rugo HS et al. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR+ /HER2 – metastatic breast cancer in the US real – world setting. *ESMO Open* 2025;10 (1) :104103.
- 8) Rugo HS et al. Real – world progression – free survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR – positive/HER2 – negative metastatic breast cancer in the United States. *ESMO Open* 2025;10 (9) :105570.

7-④. 技術的進歩の RWD/RWE への活用

上野 太郎 サスメド株式会社

1. 医療分野における臨床開発

医薬品・医療機器の開発においては、治験などの臨床開発を通じて規制当局の承認を取得することで製品販売を行う。治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：GCP 省令（Good Clinical Practice）」を遵守した形で実施することが求められる。GCP 省令は 1964 年に採択されたヘルシンキ宣言を基にしており、「被験者の人権、安全および福祉の保護」「臨床試験の科学的な質の確保」「臨床試験の成績の信頼性の確保」を確保することを目的としている。

臨床開発は、製薬企業や医療機器メーカーが CRO（医薬品開発業務受託機関）や SMO（治験施設支援機関）に業務を委託して行われることが近年多くなっている。CRO はガイドラインに沿ってモニタリングやデータマネジメント、実施計画書や症例報告書の作成といった業務を受託する。SMO は治験を実施する医療機関の支援業務を行い、事務局の運営補助や医療機関内の治験業務の調整などを行う。製薬業界では医薬品開発の難易度が増加しており、新薬の開発コストは増加の一途で、1 剤当たりの開発コストが 1970 年代には 1 億 7 千 9 百万ドルだったのに対し、2000 年以降は 25 億 5 千 8 百万ドルと 14 倍以上に膨れ上がっている。IT 業界では「半導体の集積率は 18 ヶ月で 2 倍になる」という指数関数的な性能向上を表す現象として Moore の法則が有名なのに対して、医薬品産業においては「研究開発費当たりの承認される新薬の数が 9 年ごとに半減する」という現象を皮肉って、Eroom の法則（Moore の法則の逆読み）と指摘されている¹。

2. 臨床試験データの信頼性確保

臨床試験は上記のように医薬品等の承認を目指して有効性・安全性の評価を行うものであり、そのデータは医療現場における治療法選択の基礎となる。一方で、臨床試験データは製薬企業等にとって製品の販売促進に働きうるため、臨床試験の依頼者と利益相反の関係にある。そのため、臨床試験データの管理については正確性と完全性が求められ、GCP 省令の遵守が課されている。しかしながら、臨床試験データの改ざんは度々問題となっており、2007 年から 2012 年にかけて発表された高血圧治療薬であるディオバンの臨床研究では、資金提供元であるノバルティスファーマ社の社員がデータ改ざんに関わっていたことが明らかになっている²。発表された不正論文では脳卒中等のリスクを低減する効果が主張されており、臨床研究結果を元にディオバンの販売促進が行われた結果、不正発覚までの間に日本国内で年間 1000 億円超を売り上げることとなった。

ディオバン事件を受けて、製薬企業の資金提供を受けて実施する臨床研究についても、特定臨床研究と位置付けることにより、治験と同様にモニタリング・監査を義務付ける臨床研究法が 2018 年から施行されている。臨床研究法の施行により、利益相反やデータの

マネジメントが強化された一方で、モニタリング等にかかる費用が格段に増加することとなり、日本国内における臨床研究実施数が減少していることも指摘されている。

臨床研究・治験の停滞は、日本において医薬品・医療機器の承認の遅れ（ドラッグロスやデバイスロス）の原因となり、適切な医療を国民が受ける上での障害となりうる。産業界の調査でも、欧米で承認されているが日本国内では承認されていない医薬品の数が増加しており、政府は創薬力の向上に向けて創薬および治験エコシステムの構築を進めている³。本邦における治験コストは海外に比較して高く、特にモニタリングコストが高額であることが指摘されており、データの信頼性確保とコストのバランスが不可欠となる⁴。

3. 医療分野におけるブロックチェーン技術の応用

ブロックチェーン技術はP2Pネットワークやハッシュ関数、コンセンサスアルゴリズムなどの技術を組み合わせることにより、データの改ざん耐性をシステムとして担保する技術である。ビットコインなどの仮想通貨で先行して用いられてきたブロックチェーン技術はパブリック型と呼ばれるものであるが、コンソーシアム型のブロックチェーンは医療分野への応用も期待され、活用が始まっている。具体的には、医薬品のサプライチェーンや保険請求の管理、健康データや医療データ（EHR・EMR）の管理、臨床試験データの管理などへの応用が想定されている。ブロックチェーン技術の医療応用に関する医学論文は特に2018年以降急増しており、米国国立医学図書館が提供する医学・生物学分野の学術文献検索サービスであるPubMed（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>）でBlockchainをキーワードとして検索すると、2025年9月時点で3,201件の論文がヒットするが、うち大半は2018年以降に出版されたものである。これらの論文は主に欧米・中国から発表されており、海外においてブロックチェーン技術の医療応用が注目されていることが分かる。これらの諸外国では中央省庁・規制当局もブロックチェーン技術の医療応用に乗り出しており、米国FDAは偽造薬の防止を目的として医薬品サプライチェーンのブロックチェーン技術による管理や、臨床試験データの管理への応用を進めている。

4. 臨床開発におけるブロックチェーン技術の応用

ブロックチェーン技術の医療分野における応用は、上記のように様々な議論が行われているが、その必要性については十分に検討する必要がある。既存のシステムではなく、新規にブロックチェーン技術を採用するためには、特定領域における問題に対して、ブロックチェーン技術が適切な解決策になっていることが必須である。ブロックチェーン技術の必要性の是非を議論した論文において、判断フローチャートが示されており、大半の場面でブロックチェーン技術の必要性は乏しいことが指摘されている（図7-④-1）⁵。特に、データの信頼性に疑義が生じうる可能性があるか（データ改ざんにインセンティブが働くか）、信頼できる第三者が容易に利用可能かといった観点は、ブロックチェーン技術の必要性を判断する上で極めて重要となる。さらに、現時点におけるブロックチェーン技術ではブロック上に書き込めるデータ量や、単位時間当たりのトランザクションといった技術的

制約も存在することから、アプリケーションとしての有用性・実現性を見極めることも必要となる。

前述のように、臨床試験データは試験の依頼者と利益相反が存在し、過去にも多くのデータ改ざんの問題が生じている。さらに、外部委託機関としての CRO はモニタリング業務が人の眼に依存しているために高コストになっている。加えて、臨床試験に参加する被験者は、実臨床の医療データ管理（EHR・EMR）に比べて人数が限られることから、トランザクションなどの現在のブロックチェーン技術における技術的な制約が問題になりにくい。これら条件をブロックチェーン技術の必要性判断のフローチャートに照らして鑑みると、ブロックチェーン技術が臨床開発における既存の問題に対する解決策となりうる。

我々はブロックチェーン技術の医療応用として、特に臨床試験データの信頼性担保に使用することを目的に、2016 年より複数の特許を取得し研究開発を行ってきた⁶⁻⁸。本取り組みは 2019 年に内閣府による規制のサンドボックス制度に認定され、国立がん研究センターでの実証試験の成果を受けて GCP 省令の求めるデータの信頼性をシステムで担保できることが 2020 年 12 月に厚生労働省・経済産業省から通知された。省庁による通知を受けて、2022 年には欧米で承認されながら日本国内で未承認となっていた医薬品の第 3 相治験を、ブロックチェーン技術を実装したシステムを用いた世界初の治験として開始している。ブロックチェーン技術を実装したシステムを用いて実施された治験は、主要評価項目を達成したことが実施主体である製薬企業より報告され、2025 年に当該医薬品の承認申請が計画されている。その後も、当社のブロックチェーン技術を応用した臨床試験システムは研究機関や製薬企業の行う臨床試験での活用事例が日々蓄積され、企業治験のほか、特定臨床研究や医師主導治験などの臨床試験でも活用が広がっている。さらに当社臨床試験システムを用いた取り組みが政府 AMED 事業に東京科学大学とともに採択され、ブロックチェーン技術により臨床試験の効率が向上することが報告された。ブロックチェーン技術は次世代インターネット技術として政府骨太の方針や新しい資本主義実行計画に盛り込まれており、我が国におけるドラッグロス・デバイスロスの課題を解決するための取り組みとして、臨床開発の効率化に寄与することが期待される。

なお、本システムの頑健性についても、2019 年 8 月 23 日に発生した AWS 東京リージョンにおける大規模障害において、ゼロダウンタイムを達成することによっても証明された⁹。当該障害によって、EC サイトや決済サービス、ゲームアプリなど様々な IT サービスが全国で使用できないといった影響が発生した。一方で本システムでは、ブロックチェーンネットワークのノードの一部が影響を受けたものの、ブロックチェーンネットワーク自体は継続的に稼働しており、その後、事前に実装していたオートスケーリングとヘルスチェック設定により、残存するアベイラビリティゾーンにノードが自動復旧されることにより、ゼロダウンタイムでのシステム正常化を達成することが証明された⁸。

5. RWD/RWE 活用に向けたブロックチェーン技術の応用

レジストリデータなどの RWD 活用は、エビデンス構築のための論文が多数報告されているが、薬事利用を目的とした場合、その是非には品質担保が求められる。厚生労働省は「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」や、「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」に関する通知を発出し、薬事利用を目的として RWD 活用を検討する場合の品質担保に関する考え方を示している^{10,11}。企業治験と異なり、レジストリ構築においては限られた実施体制で行うことが求められ、データの信頼性確保とコストのバランスがより一層重要となる。ブロックチェーン技術の臨床開発への応用は、当初、治験効率化を目指して実装が進められたが、モニタリングの工数を必要とせずデータの信頼性確保が可能となるため、近年ではレジストリなどのリアルワールドデータの効率的な信頼性担保にも活躍の場を広げている。

我々は 2024 年より、機構相談のもと複数の静脈疾患関連学会および東北大学病院とともに、統合型静脈疾患レジストリシステムの構築をブロックチェーン技術を用いて実施した。本取り組みでは、症候性腸骨大腿静脈流出障害に使用される静脈用ステントや急性深部静脈血栓症における血栓除去用カテーテルといった新規に承認上市された医療機器のレジストリを構築することで、使用成績調査を効率的に実施するとともに、信頼性の担保されたレジストリデータを構築し、RWD の薬事利用を推進することを目指している。当該医療機器はこれまでデバイスロスが生じていたデバイスで、コロナ禍で生じた血栓溶解剤であるウロキナーゼの供給不足に伴って緊急承認されており、本邦における有効性と安全性を示すデータとして重要なレジストリであるとともに、信頼性の確保された RWD として構築されることで薬事面での利活用を通じて適切な医療アクセスにつながることを期待される。RWD の薬事利用を進める上で不可欠となる品質担保を、人手によらずデジタル技術を通じて実現することで、レジストリデータの価値を向上し、利活用促進に繋げていくことが求められる。

なお、RWD の適合性・信頼性とは異なる文脈で、医療データを用いた機械学習モデルの学習に関しては、プライバシー保護との両立を目的とした分散解析による連合学習 (Federated Learning) が Google より提唱されている¹²。近年、連合学習にブロックチェーン技術を組み合わせることによりさらに中央集権制を廃した Swarm Learning が提唱され、プレジジョンメディシンに向けた医療データを活用した機械学習モデルの構築に用いられている^{13,14}。

おわりに

新規医療技術の導入で必要になる臨床開発の場面で、データの信頼性担保とコストの問題は医療産業においてこれまで課題とされてきた。特に日本における臨床開発コストは欧米よりも高く、臨床開発におけるハードルからドラッグロス・デバイスロスの一因となっている。我々は医療分野における開発を進める中で、臨床開発におけるブロックチェーン技術の利用可能性に着目し、研究開発を続けてきた。我々の技術を活用することで、医療機関や医薬品産業、省庁と連携しながら効率的かつ信頼できる臨床開発が実現可能とな

る。さらに RWD の薬事利用で課題となるデータの品質担保を、人手に依存することなくシステムで担保することが可能となるため、レジストリデータの価値向上と利活用促進にも応用が可能となる。ブロックチェーン技術を用いたデータの信頼性担保による臨床開発の効率化は、治験エコシステムの構築を通じて将来の医療の最適化・持続可能性にも寄与することが期待される。

<参考文献>

1. Scannell JW et al. Diagnosing the decline in pharmaceutical R & D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:191–200.
2. McCurry J. Former Novartis employee arrested over valsartan data. *Lancet* 2014;383:2111.
3. 吉田昌生. ドラッグ・ラグ：国内未承認薬の状況とその特徴. 医薬産業政策研究所政策研ニュース 2021；60–70.
4. 日本医療機器産業連合会. 医療機器治験の実施状況アンケート結果報告. 2024. (<https://www.jfmda.gr.jp/activity/well-known-matters/chiken-anketo+report2024/>)
5. Wust K, Gervais A. Do you Need a Blockchain?. 2018 Crypto Valley Conference on Blockchain Technology (CVCBT) . IEEE;2018.
6. Ichikawa D et al. Tamper – resistant mobile health using blockchain technology. *JMIR MHealth UHealth* 2017; 5:e111.
7. Motohashi T et al. Secure and scalable mHealth data management using blockchain combined with client hashchain : System design and validation. *J Med Internet Res* 2019;21:e13385.
8. Hirano T et al. Data validation and verification using blockchain in a clinical trial for breast cancer:Regulatory sand-box. *J Med Internet Res* 2020;22:e18938.
9. 東京リージョン（AP-NORTHEAST-1）で発生した Amazon EC2 と Amazon EBS の事象概要. (<https://aws.amazon.com/jp/message/56489/>)
10. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 「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」について. 薬生薬審発 0323 第 2 号, 薬生機審発 0323 第 2 号. 2021 年 3 月 23 日.
11. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課, 厚生労働省 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課. 「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」について. 薬生薬審発 0323 第 1 号, 薬生機審発 0323 第 1 号. 2021 年 3 月 23 日.
12. McMahan HB et al. Communication – efficient learning of deep networks from decentralized data. *arXiv* 2016.
13. Warnat – Herresthal S et al. Swarm Learning for decentralized and confidential clinical machine learning. *Nature* 2021;594:265–70.
14. Elhussein A et al. A framework for sharing of clinical and genetic data for precision medicine applications. *Nat Med* 2024;30:3578–89.

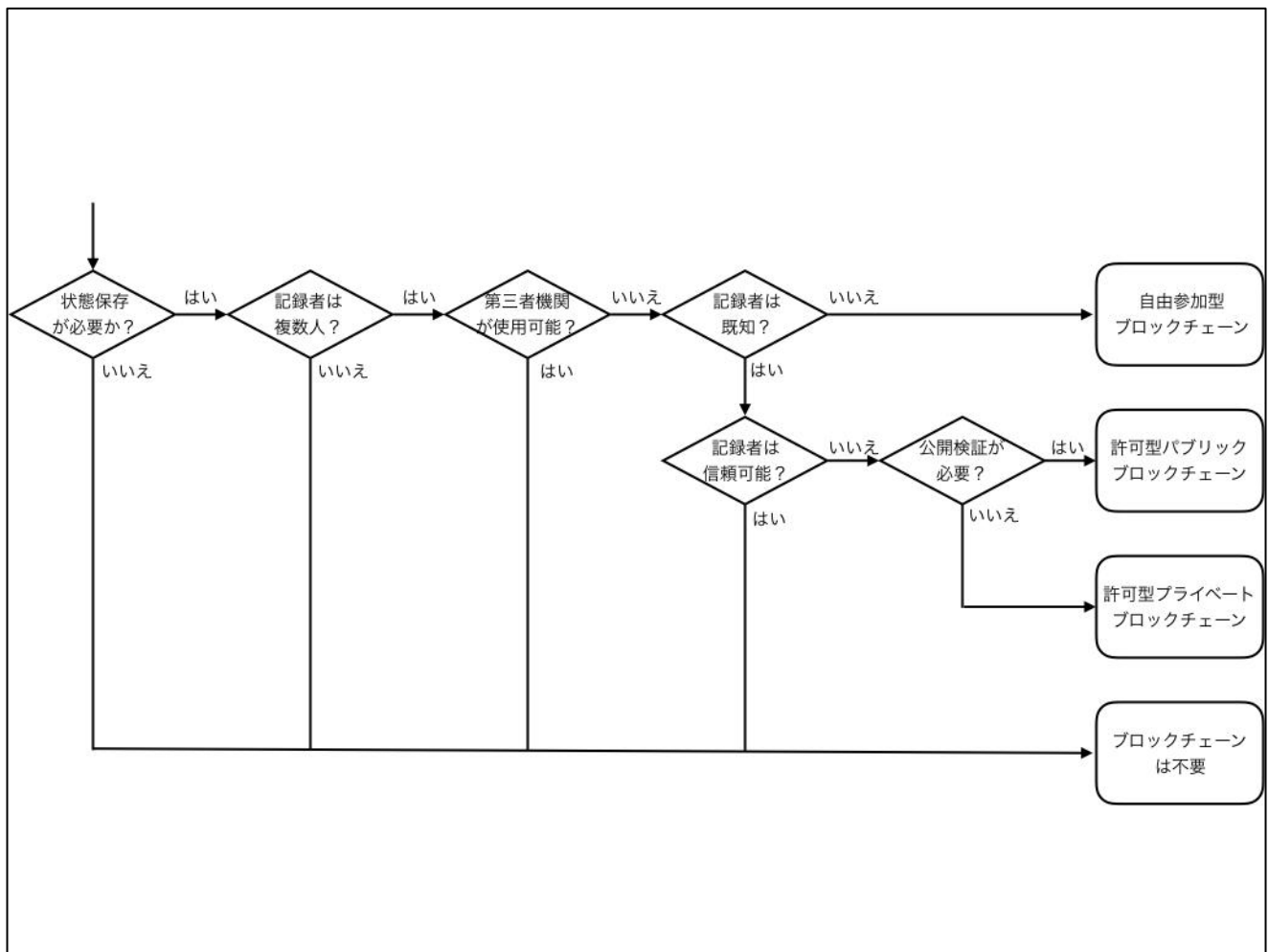


図 7-④-1：ブロックチェーン技術の必要性判断フローチャート（文献 5 より改変）

8. 結言

8. 結言

坂東 英明 国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門 医薬品開発推進部 部長
大津 敦 公益財団法人がん研究会 研究本部長/国立がん研究センター東病院名誉院長

リアルワールドデータ (Real-World Data: RWD) の薬事利用は、臨床研究とその成果の医療への実装をつなぐ新たな科学的基盤として、今後の医薬品開発および評価体系を大きく変革しうるものである。国際的にも、米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration: FDA) や欧州医薬品庁 (European Medicines Agency: EMA) をはじめ、各国規制当局間でガイダンスの整合調整が進展している。その実現に向けては、各国の規制当局が共通して掲げる「適合性 (Relevance)」と「信頼性 (Reliability)」の2つの項目を十分理解して、目的に即した (fit-for purpose) データベース・レジストリを設計・構築し、その品質を確保することが不可欠である。適合性は、研究目的に照らして対象集団・曝露・アウトカムが妥当であるかを評価する概念であり、信頼性は、データの正確性 (Accuracy)、完全性 (Completeness)、追跡可能性 (Traceability) が確保されているかを意味する。これらは単なる技術的基準ではなく、エビデンスの信頼度を担保する基本的要件として、RWD を薬事審査や規制判断に活用する上での共通言語となっている。さらに、各国の個別ガイダンスよりも上位に位置づけられる原則的な文書である国際医薬品規制調和会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) においても、E6 (R3) Annex 2 が策定され、分散型試験や RWD の活用を含む多様なデータソースに対して「適合性」および「信頼性」の原則を適用することが明示された。この国際的枠組みの下、我が国においても、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) のレジストリ活用相談制度等を活用した早期かつ継続的な相談を通じ、データベース設計段階から品質確保に関する規制当局との合意形成を図ることが求められている。こうした取組みにより、承認申請や市販後安全性評価に耐えうる「適合性」および「信頼性」を備えたデータ活用の実現が進むことが期待される。

さらに、今後は OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) など国際標準に準拠したデータ構築を通じ、多国間での相互承認を視野に入れた制度的基盤の構築が期待される。その際、個人情報保護、インフォームド・コンセント (Informed Consent: IC)、データ共有における説明責任など、倫理的・ガバナンス上の配慮は社会的信頼の確立に不可欠である。

わが国の制度面では、次世代医療基盤法をはじめとする関連法制度の整備により、匿名加工・仮名加工医療情報を用いた医療・研究データの二次利用が法的に位置づけられた。これに加え、厚生労働省が推進する医療 DX (Medical Digital Transformation) の取組により、電子カルテ情報共有サービス等を中核とした医療情報の一次利用基盤が整備されつつある。今後、これらの制度的・技術的基盤が連携し、診療情報・保険情報・検査情報な

どが安全かつ効率的に連結・活用できる環境が整えば、ライフコース全体を通じた医療情報の循環利用が進み、真に求められる一定の質が確保された RWE 創出の可能性の一層の拡大が期待されている。

技術的基盤の進展は、RWD の「適合性」と「信頼性」の確保において重要な役割を果たす。電子カルテ (Electronic Health Record: EHR) や電子データキャプチャ (Electronic Data Capture: EDC) の標準化連携が進み、Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR) や OMOP 共通データモデルの普及によって、診療情報の相互運用性と再現性が飛躍的に向上しつつある。さらに、大規模言語モデル (Large Language Models: LLM) など自然言語処理技術の発展により、非構造化データから構造化データへの自動変換が実用段階に入り、EHR から EDC への情報移行が大量の人手を介さずに行える環境が整いつつある。このような技術的進展により、同時にデータ精度の均質化と再現性の向上も期待される。こうした技術的進展は、治験や臨床研究の設計概念そのものを拡張しつつある。デジタルエンドポイントを組み込んだハイブリッド試験、ブロックチェーン技術によるデータ改ざん防止や追跡性保証など、新しい方法論がすでに実装段階に入っている。これら新たな技術の導入にあたっては、従来の枠組みでは十分に対応できない課題も生じている。たとえば、AI (Artificial Intelligence) を活用したデータ抽出や解析の自動化、ウェアラブルデバイスによるリアルタイムの生体データ収集、EHR と EDC の自動連携などは、既存の医薬品の臨床試験の実施基準 (Good Clinical Practice : GCP) や医薬品等の製造販売後安全管理の基準 (Good Vigilance Practice : GVP) の枠を超えた技術的・倫理的検討を要する領域である。FDA では、AI/ML 搭載医療機器やデジタルヘルス技術に関する規制フレームワークをすでに策定しており、EMA でも同様の議論が進んでいる。これらに対応する形で、今後は我が国においても、新しい技術導入を想定した薬事・規制ガイダンスの整備と、国際的な規制面でのコンセンサス形成が急務である。特に、データの品質保証、アルゴリズムの透明性、説明可能性 (explainability) をどのように確保するかが、信頼性評価の新たな焦点となる。

1948 年に英国で実施されたストレプトマイシンによる肺結核治療試験 (Medical Research Council Streptomycin Trial) は、無作為割付・盲検化・統計解析を体系的に導入した最初の臨床試験として、ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) の礎を築いた。それからおよそ 80 年を経た今日、RCT は依然としてエビデンス創出の中心的手法であるが、希少疾患や個別化医療、リアルタイムな開発判断が求められる領域では RWD/RWE の活用が不可欠となりつつある。RCT と RWD/RWE は対立するものではなく、互いの強みを生かしながら補完的に融合していく関係にある。技術革新、制度整備、国際連携を通じて、「適合性」と「信頼性」を兼ね備えた RWD/RWE 創出・利活用のエコシステムを構築し、科学的かつ倫理的に持続可能なエビデンス創出の新時代を切り拓く未来を期待したい。

9. 用語集・Appendix

用語集	
用語	定義
ADaM (Analysis Data Model)	CDISC が定めた、統計解析用に加工されたデータセットの標準。SDTM データをもとに解析変数を定義・構築する。申請時には、SDTM に加えて ADaM の提出が求められることがある。
API (Application Programming Interface)	異なるソフトウェア同士がデータや機能をやり取りするためのインターフェース。プログラムの内部構造を直接扱わずに、決められた「呼び出し方法(関数や URL など)」を使って機能を利用できるようにする仕組みである。
ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive)	消化器がん領域(主に大腸がん)の国際共同個別患者データ(IPD)データベース/研究コンソーシアム。多施設 RCT の IPD を収集・統合し、日本(NCC 東病院)、米国(Mayo Clinic)、欧州(ARCAD Foundation)の3データセンター体制で運用。外部対照群構築、メタ解析、RWD/RCT 横断研究などに活用される。
ATLAS Project (Asian Clinical Trials Network for Cancers)	アジア地域でのがん臨床試験ネットワーク構築を目的とした国際共同プロジェクト。MASTER KEY Asia と連携。
CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)	臨床研究データの標準化を推進する国際非営利団体。臨床試験のデータ提出において、各国の規制当局が CDISC 標準に準拠した形式での提出を求めている。
CIRCULATE-Japan	根治切除後大腸癌患者を対象に、血中循環腫瘍 DNA (ctDNA) を用いて分子的残存病変(MRD)を評価し、再発予測と個別化治療の最適化を目指す全国規模プロジェクト。GALAXY、VEGA、ALTAIR 試験などで構成される。
CRF (Case Report Form)	被験者ごとの臨床データを記録するための様式。EDC システムにおける電子 CRF (eCRF) として利用されることが多い。
Critical to Quality (CtQ)	ICH E8(R1) が導入した概念。研究目的達成に必須で品質確保が特に重要なデータ項目・手順・プロセスを指す。レジストリ品質管理の焦点となる。
ctDNA (circulating tumor DNA)	腫瘍細胞由来の DNA 断片が血中に放出されたもの。再発リスクの指標として MRD 検出に利用される。
CTD (Common Technical Document)	医薬品承認申請資料の国際共通フォーマット。5 モジュール構成(地域情報、概要、品質、非臨床、臨床)。
Duchenne Muscular Dystrophy (DMD: デュシェンヌ型筋ジストロフィー)	進行性筋変性を特徴とする X 連鎖性遺伝性疾患。Remudy および Remudy-DMD における主対象であり、自然歴研究・外部対照群構築における代表的希少疾患。

eConsent (電子同意)	被験者からのインフォームド・コンセント (IC) を電子的に取得・管理する手法。RWD 収集において患者同意の真正性・見読性を確保する手段として注目されている。
EDC (Electronic Data Capture)	観察研究や臨床試験において、電子的に症例データを収集・保存・管理するためのシステム。
EMA (欧州医薬品庁)	欧州連合において医薬品の評価、承認、安全性監視等を担当する機関 (European Medicines Agency)。
ePRO (electronic Patient Reported Outcome)	患者が自身の症状や QOL 等を電子的に報告する手法。患者中心のアウトカム評価 (PCOR) にも活用される。
ERES 指針	厚労省「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」。電子記録・電子署名の真正性・見読性・保存性を定めた規範。
External Comparator Arm (ECA)	実臨床データなどから構築した外部対照群。単群試験結果の補完や比較対象に用いられる。
External Control Trial (ECT)	外部データを用いて治験薬群との比較を行う臨床試験。FDA では単群試験の一形態として定義。
F1 スコア (F1 Score)	再現率と適合率の調和平均。抽出精度を総合的に評価する指標。
FDA (米国食品医薬品局)	米国における医薬品、医療機器、食品等の規制と承認を担当する連邦機関 (Food and Drug Administration)。
GALAXY 試験	CIRCULATE-Japan の中核をなす前向き観察研究。根治切除を受けた結腸・直腸癌患者の疾患レジストリを構築し、ctDNA を用いた MRD 評価を経時的に行い自然歴を追跡する。
GCP (Good Clinical Practice)	医薬品の臨床試験に関する国際的な実施基準。被験者の人権・安全の保護と、信頼性のあるデータの収集を両立するための指針であり、日本では GCP 省令として法令化されている。
Global Core Dataset (TREAT-NMD Global Core Dataset)	TREAT-NMD が策定した国際標準のレジストリ項目セット。各国レジストリ間でのデータ互換性確保を目的とし、自然歴比較や治験リクルート等の共通基盤となる。
GVP (Good Vigilance Practice)	医薬品の市販後安全管理に関する基準。副作用報告、リスク管理計画、安全性情報の収集・評価・報告など、製造販売後の安全対策に必要な業務の実施基準を定めている。
HIPAA 法 (Health Insurance Portability and Accountability Act)	米国の医療情報保護法。患者データの取扱いと非識別化に関する基準を定める。
HTA (Health Technology Assessment)	医療技術の有効性・費用対効果を総合評価する仕組み。NICE などが代表。

ICH(医薬品規制調和国際会議)	医薬品の承認に関する技術的要件の国際的調和を目的とした日米欧の規制当局および業界関係者による会議体 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)。GCP など国際基準の策定を主導している。
Immortal Bias (Immortal Time Bias)	観察期間の設定に起因する時間的交絡。RWD 解析で頻出。
JSON 形式 (JavaScript Object Notation)	LLM 出力の標準的データ形式。構造化された変数抽出結果をシステム間で共有する際に用いられる。
LC-SCRUM	肺癌患者を対象とするがんゲノムスクリーニングプロジェクト。SCRUM-Japan の中で、肺癌領域に特化した部門
MASTER KEY Asia	アジア地域での希少がんデータ収集と治験ネットワーク構築を目的とした国際共同レジストリプロジェクト (ATLAS Project と連携)。
MASTER KEY Project	希少がんを対象に、分子プロファイル情報と臨床データを集約する前向きレジストリと、バイオマーカーに基づく複数の副試験 (治験) から構成される開発基盤。2017 年に国立がん研究センターが開始。
Model-Informed Drug Development (MIDD)	モデル解析に基づき医薬品開発・審査を効率化する FDA プログラム。RWD と併用されることが多い。
MONSTAR-SCREEN	肺癌以外の 固形がんおよび血液がん を対象に、がんの分子変異や多様な分子プロファイルを解析する全国規模プロジェクト。
MRD (molecular residual disease)	根治的治療後に血中や組織中に残存する、画像診断では検出されない分子レベルの病変。
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	英国の医療技術評価機構。HTA において RWD/RWE を政策決定に活用している。
OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership)	観察研究データの統一モデル。国際的 RWD 標準 (OMOP-CDM) として広く利用。
PMDA (医薬品医療機器総合機構)	日本における医薬品、医療機器等の審査・安全対策・相談業務を担う独立行政法人 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)。
Post-Approval / Post-Marketing Safety Study (PASS)	医薬品の市販後に安全性を評価する調査。EMA などで RWD 活用が進む。
Post-Marketing Commitment (PMC)	FDA と製薬企業の合意に基づき、市販後に追加情報を収集する調査。RWD 活用が増加している。
Post-Marketing Requirement (PMR)	FDA が法的権限に基づき企業に実施を義務付ける市販後調査。PMC と対比される。
QA (Quality Assurance)	品質保証。業務や成果物が規定された品質基準を満たしているかを監視・評価し、是正措置を講じる活動。

QC (Quality Control)	品質管理。データの正確性、完全性、一貫性を確保するために、入力・処理段階で行われる点検・修正作業。QA よりも現場実務に近い活動。
Quality by Design (QbD)	研究・レジストリの設計段階から品質を内在化する考え方。交絡やバイアスを最小化するための設計原則。
Raw Data (生データ)	加工・変換前の元データ。信頼性評価における原資料に該当。
Real World Data (RWD)	多様なデータソースから日常的に収集される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 を用いた解析によって得られる、医薬品、医療機器等の有効性や安全性などに関する臨床的な証拠。規制当局による承認申請や市販後評価等に用いられる。
Remudy	DMD/BMD 患者を対象とした日本の全国レジストリ。TREAT-NMD と互換性を持ち、遺伝学的確定診断を必須とすることでデータの質を確保している。主要な臨床情報を継続的に収集し、治験の feasibility 評価や国際共同研究に活用される。
Remudy-DMD	Remudy を基盤に構築された前向き多施設レジストリ。条件付き早期承認制度を背景に、高品質な Regulatory Grade RWD の整備を目的として設計されている。QbD・RBA に基づく治験レベルの品質管理を導入し、10m 歩行や立ち上がり時間など国際標準アウトカムを収集して外部対照群としての活用が期待される。
SCRUM-Japan	全国規模の産学連携がんゲノムスクリーニング・プラットフォーム。SCRUM-Japan は現在、肺がんを対象とした LC-SCRUM-Asia と、肺以外の固形がん・血液がんを対象とする MONSTAR-SCREEN を統合する形で運営されている。
SDTM (Study Data Tabulation Model)	CDISC が定めた標準的なデータ構造で、収集された臨床試験データを規定されたフォーマットで表現するモデル。主に申請時のデータ提出に用いられる。
SDV (Source Data Verification)	原資料に記載された情報と電子データや CRF 等に入力された情報を照合し、正確性を検証する作業。主にローカルモニタリングの一部として実施される。
SOP (Standard Operating Procedure)	業務の標準化を目的として文書化された手順書。データ入力、品質管理、モニタリング、解析などの各プロセスにおいて一貫性と透明性を確保するために用いられる。
TREAT-NMD (Translational Research in Europe – Assessment & Treatment of Neuromuscular Diseases)	神経筋疾患 (DMD、SMA など) の国際臨床研究ネットワーク。各国のレジストリを共通の Global Core Dataset で標準化し、自然歴比較、治験 feasibility、国際共同治験支援などを行う。

Trial Ready Cohort (トライアルレディコホート)	臨床試験の実施準備性が整った患者集団。アウトカム測定や更新頻度が保証され、治験 feasibility 評価や患者リクルートに活用される。
10m 歩行／走行時間 (10-Meter Walk/Run Test: 10MWR)	DMD の疾患進行・治療効果を評価する国際標準アウトカム。自然歴解析、外部対照群、治験の主要評価項目として広く用いられる。
エディットチェック (Edit Check)	EDC における入力データの妥当性を確認する自動チェック機能。
オプトアウト (Opt-out)	データ利用において、本人が不同意を表明しない限り同意と見なす方式。
オプトイン (Opt-in)	データ利用において、本人の明示的同意を得る方式。
クエリ (Query)	データ不整合や欠損等を確認するために発行される照会。
条件付き早期承認制度 (Conditional Early Approval)	重篤・希少疾患に対し、有効性が合理的に推定される場合に限定条件下で早期承認を可能とする制度。承認後は RWD による追加検証が求められる。
代 表 性 (Representativeness)	レジストリ対象集団が、実臨床の患者集団をどの程度反映しているかを示す概念。外部対照群としての適合性評価で重要となる。
データクリーニング	データベースなどに記録された情報を品質管理の観点から精査・整備するプロセス
データソース (Data Source)	RWD の情報源となる電子カルテ、レセプト、レジストリ、ウェアラブル端末、PRO (患者報告アウトカム) などを指す。薬事利用においては、その出所と特性の明示が求められる。
データマネジメント (Data Management)	観察研究や臨床試験におけるデータの収集、入力、クリーニング、固定、保管などの一連の管理業務。
データ固定 (Database Lock)	解析前にデータ内容を確定させる作業。以降の変更が原則禁止され、薬事承認用の解析データセットとして用いられる。
ビルトラルセン (Viltolarsen)	国内初のエクソン・スキップ作用を有する核酸医薬品。DMD を対象とした条件付き早期承認を経て、市販後 RWD を用いた評価が重視されている。
プラグマティック要素 (Pragmatic Elements)	実臨床条件を試験設計に取り入れる考え方。外部対照研究や実用試験で用いられる。
プロスペクティブ研究 (Prospective Study)	前向きに対象を追跡し、発生するアウトカムを評価する観察研究。
プロンプト (Prompt)	LLM に入力する指令文や質問文。抽出精度や生成内容に大きく影響する。
ベンチマーク解析 (Benchmark Analysis)	他の試験やデータセットとの比較を通じて性能や有効性を評価する解析手法。
マッチング (Matching)	交絡因子を調整するため、特性の類似した対象を対応付ける統計的手法。
メタデータ (Metadata)	データ項目名・型・定義など、データ自体を説明する情報。

モニタリング	臨床研究の適正な実施を保証するために、実施状況やデータの正確性・完全性を確認・記録する活動。中央モニタリングとローカルモニタリングに分類される。
リスクベース (Risk-based)	リスク評価に基づいてモニタリングや品質管理を最適化する考え方。
リスク (Risk)	不確実性により発生しうる望ましくない結果。医薬品安全性、モニタリング、品質管理などで使用。
レジストリ	特定の疾患、医薬品、再生医療等製品、医療機器等を対象に、あらかじめ定められた目的・項目・登録基準に基づき、対象となる症例を前向きまたは後ろ向きに登録し、経過を追跡する仕組み。
レジストリ保有者	レジストリの管理・運営を中心となって行い、レジストリデータを保有する者
レトロスペクティブ研究 (Retrospective Study)	既存データを用いて過去の症例や結果を解析する観察研究。
ローカルモニタリング	実施医療機関において、症例記録等の原資料とデータを直接照合・確認する現地訪問型のモニタリング手法。
一次利用 (Primary Use)	データを本来の収集目的 (例：診療、保険請求など) で使用すること。
中央モニタリング	統計的手法やデータレビューにより、中央 (本部) からレジストリデータや実施状況を継続的に監視・評価するモニタリング手法。
二次利用 (Secondary Use)	既存データを研究・政策評価など本来目的以外に利用すること。
交絡調整 (Confounding Adjustment)	傾向スコア、マッチング、層別解析などにより交絡因子を制御する方法。
信頼性 (Reliability)	RWD の信頼性を評価する概念。正確性 (accuracy)、完全性 (completeness)、追跡可能性 (traceability) などの観点から構成される。
個票データ (Individual Patient Data; IPD)	個々の患者単位のデータ。
倫理審査委員会 (IRB / Ethics Committee)	研究の倫理的妥当性を審査・承認する独立委員会。
再現性 (Reproducibility)	同一データと手法で結果が再現可能である性質。科学的信頼性の基本要件。
再現率 (Recall)	実際に抽出すべき情報のうち、モデルが正しく抽出できた割合。
再識別可能性 (Re-identifiability)	匿名化データが再び個人に紐づけられる可能性を指す。データ提供時に考慮が必要。
分子サブタイプ (Molecular Subtype)	遺伝子変異・発現プロファイル等に基づく疾患の分子学的分類。

医療請求データ (Claims Data)	医療機関・保険者が作成する診療報酬明細書 (レセプト) 等を含むデータ。RWD の主要ソースの一つ。
原資料 (Source Documents)	診療録、検査ノート等の研究の事実経過の再現と評価に必要な記録
因果推論 (Causal Inference)	観察データから因果関係を推定する統計的手法。交絡因子の制御を含む。
外部対照研究 (External Control Study)	単群試験を補完する目的で、外部データを比較群として用いる研究設計。
大規模言語モデル (Large Language Models; LLM)	大量のテキストデータを学習し、自然言語を理解・生成する人工知能モデル。非構造化電子カルテデータから臨床情報を抽出する手法として RWD 構築への応用が進む。
希少がん (Rare Cancer)	罹患率が人口 10 万人あたり 6 人未満のがん種。腫瘍学的に多様で、臨床試験実施が難しいため標準治療が確立しにくい疾患群。
検証可能性 (Verifiability)	第三者がデータ処理や解析手順を追跡・確認できる性質。
構造化データ (Structured Data)	数値・コードなど標準化形式で記録されたデータ。患者属性・検査値・来院日などが含まれる。
機械学習 (Machine Learning; ML)	データから自動的にパターンを学習し予測や分類を行う AI 技術。RWD 構築では変数抽出やイベント認識などに活用される。
比較可能性 (Comparability)	外部対照群など異なるデータソース間で、評価対象やアウトカム定義が整合しているかを示す概念。
申請者	レジストリのデータを利用して、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の承認申請等を行おうとする製造販売業者等
疾患レジストリ	特定の疾患の患者データが集められたレジストリ。なお、疾病と疾患は同じものとして取扱う。疾患レジストリは、レジストリの一形態である。
監査証跡 (Audit Trail)	データの作成・変更・削除など、誰が・いつ・何を・どのように行ったかを記録した履歴。電子的な記録であっても、真正性・保存性・見読性を担保するために監査証跡の保存が求められる。
監査 (Audit)	データの信頼性や業務の実施状況について、独立した第三者が事後的に文書や記録を基に確認・評価する活動。監査は、GCP や倫理指針等への準拠状況を検証する目的で実施される。医薬品の薬事申請等においては、レジストリの信頼性評価の一環として実施されることがある。
総括報告書 (Clinical Study Report; CSR)	治験や臨床研究の最終報告書。ICH E3 に基づく様式で作成。
自然言語処理 (Natural Language Processing; NLP)	テキスト情報を解析・構造化する技術。LLM を含む AI モデルの基盤となり、臨床記録の自動抽出に利用される。

製品レジストリ	医薬品、医療機器又は再生医療等製品の特定の製品に関するレジストリ。製品レジストリは、レジストリの一形態である。
追跡可能性 (Traceability)	データの出所や加工履歴が明確にたどれる性質。信頼性を構成する主要要素の一つ。
透明性・説明責任 (Transparency and Accountability)	データソース、資金源、運営体制、利益相反の開示などにより、研究の透明性と説明責任を確保すること。
匿名化処理	個人を直接識別できる情報を削除または置換しつつ、必要に応じて同一個人の追跡やデータの再確認が可能な状態を保持する処理を指す。これは、従来「匿名化」と呼ばれてきた概念であり、現行の個人情報保護法における「仮名化情報」に相当する考え方である。法的に定義された「匿名加工情報」を意味するものではない。
匿名加工情報（個人情報保護法上の用語）	個人情報保護法において定義される「匿名加工情報」とは、特定の個人を識別することができないように個人情報を加工し、かつ、加工前の個人情報を復元できないようにした情報をいう。 匿名加工情報を作成・提供する場合には、加工方法や加工項目の公表義務が課されており、また、本人や原資料との対応関係を保持することは認められていない。
仮名加工情報（個人情報保護法上の用語）	個人情報保護法における「仮名加工情報」とは、個人情報を加工することにより、他の情報と照合しない限り特定の個人を識別できないようにした情報をいう。仮名加工情報では、対応表等を適切に管理することを前提として、同一個人の追跡や原資料との対応関係を保持することが可能である。
適合性 (Relevance)	RWD の適合性を評価する概念。研究目的や解析目的に照らして、データが目的に適しているかを判断する。
適合率 (Precision)	モデルが抽出した情報のうち、実際に正しい割合。
電子カルテ (Electronic Health Record: EHR)	医療機関が診療情報を電子的に管理する記録。RWD の主要ソースとして利用される。

各国の発出文書・ガイダンス

日本	
厚生労働省	「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」薬生薬審発 0323 第 1 号 (2021 年 3 月 23 日) https://www.pmda.go.jp/files/000239821.pdf
厚生労働省	「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」薬生薬審発 0323 第 2 号 (2021 年 3 月 23 日) https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5764&dataType=1&pageNo=1
厚生労働省	「レジストリ又は医療情報データベースを承認申請等に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集 (Q&A)」事務連絡 (2022 年 9 月 14 日) https://www.pmda.go.jp/files/000248148.pdf
PMDA	「外部対照試験に関する留意事項」 (2025 年 3 月 24 日) https://www.pmda.go.jp/files/000274653.pdf
PMDA	医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談 https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html
PMDA	医薬品／再生医療等製品レジストリ信頼性調査相談 https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0102.html

米国	
FDA	<i>Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices</i> (August 2017) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices
FDA	<i>Use of Electronic Health Records in Clinical Investigations Guidance for Industry</i> (July 2018) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-health-record-data-clinical-investigations-guidance-industry
FDA	<i>Framework for FDA's Real-World Evidence</i> (December 2018) https://www.fda.gov/media/120060/download?attachment
FDA	<i>Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products</i> (September 2022) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-documents-using-real-world-data-and-real-world-evidence-fda-drug-and-biological-products
FDA	<i>Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products</i> (February 2023)

	https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-and-conduct-externally-controlled-trials-drug-and-biological-products
FDA	<i>Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products</i> (August 2023) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug
FDA	<i>Real-World Data: Assessing Registries To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products</i> (December 2023) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-registries-support-regulatory-decision-making-drug-and-biological-products
FDA	<i>Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data</i> (December 2023) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-standards-drug-and-biological-product-submissions-containing-real-world-data
FDA	<i>Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products</i> (July 2024) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory
FDA	<i>Integrating Randomized Controlled Trials for Drug and Biological Products Into Routine Clinical Practice</i> (September 2024) https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/integrating-randomized-controlled-trials-drug-and-biological-products-routine-clinical-practice
FDA	<i>FDA Real-World Evidence Program</i> https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence

欧州	
EMA	<i>Guidance on registry-based studies. EMA/763513/2019.</i> (Feb 2021) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf
EMA	<i>European Medicines Regulatory Network Data Standardisation Strategy</i> (December 2021)

	https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-regulatory-network-data-standardisation-strategy_en.pdf
EMA	<i>Reflection paper on use of real-world data in non-interventional studies to generate real-world evidence for regulatory purposes</i> (EMA/CHMP/150527/2024) (April 2024) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence_en.pdf
EMA	<i>Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU)</i> https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/data-regulation-big-data-other-sources/real-world-evidence/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu
EMA	<i>European Health Data Space Regulation (EHDS)</i> https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/european-health-data-space-regulation-ehds_en
ENCePP	<i>Checklist for Study Protocols</i> . Revision 4. 2018 https://ema-ewppa-encepp.prd.fpfis.tech.ec.europa.eu/encepp-tools/encepp-checklist-study-protocols_en
ENCePP	<i>Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology</i> . Revision 11. 2023. https://encepp.europa.eu/encepp-toolkit/methodological-guide_en

ICH	
ICH	International Council for Harmonisation. <i>ICH Harmonised Guideline: Good Clinical Practice (GCP) E6(R3) – Annex 2</i> . Draft endorsed 6 November 2024. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Annex%202_Step2_DraftGuideline_2024_1024_0.pdf