

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業）
（総括）研究報告書

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ガイドライン案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ガイドライン案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共に、「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」は教育をうけた 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。さらに「SCRUM-Japan 観察研究データベース」、「Flatiron データベース」に対して薬事承認に資する「信頼性」を後ろ向きに担保するための方法論についても検討を行う。我々は、HER2 陽性大腸癌に対する薬事承認の経験を通して、PMDAの「レジストリ活用相談」、「レジストリ信頼性調査相談」、「適合性調査」の経験を持つが、今回の結果についても「レジストリ活用相談」を通して評価を受け、その中で規制当局の考え方についても反映させる。
3. 本研究で明らかになった手順および知見は、「データベース構築」、「データ解析」、「結果評価」の観点から整理し、評価シートおよびガイドライン案の作成、および他疾患への展開を通して、広く利活用可能にすることを目指す

C. 研究結果

1. 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. さらに、モニタリング (SDV) と監査を後向きに追加することで薬事承認が得られたデータと同様の信頼性を担保できる可能性については現在検討を行っている。レジストリ活用相談については、2 年目の 2025 年 9 月をメドに解析が終わった段階でその必要性について最終決定し、相談を依頼する予定である。
 3. 来年度のガイドライン作成に向けた基本方針として、データの「適合性」「信頼性」の観点から①医薬品等の開発に資するデータ、②市販後安全対策に資するデータ、③その他の RWE (診療ガイドラインなど) に資するデータに分けて議論を行う計画である。現時点で具体的な「適合性」「信頼性」について議論できるだけのデータ・実績があるのは薬事申請と製販後 DB 調査であり、これらを中心にガイドラインの記載を行い、その他の RWD/RWE については技術的な進歩・課題、法的な整備の進捗・課題などを中心に記載を行う方針とした。技術的な進歩・課題、法的な整備の進捗・課題として、①治験などで試みられている新規技術 (ブロックチェーン、EHR システムと EDC の連携など) について取り上げ、薬事・RWD/RWE への応用について整理する、②RWD/RWE 活用を効率化するための EHR システム、PHR システムのあり方に関する整理を行う、③RWD/RWE 活用に関連する法整備の現状と課題について整理することを考えている。

D. 考察

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、外部対照データとして使用できる可能性が示唆された。

これらの解析結果と併に、過去に薬事承認や市販後 DB 調査で用いられたデータベースの「信頼性」や適合調査などのプロセスを集約し、ガイドライン案やデータベース評価シートの作成につなげていきたい。

E. 結論

令和 7 年度のガイドライン案の作成、データベース評価シートの作成に向けた準備は整ったと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 坂東英明、リアルワールドデータ (RWD) とリアルワールドエビデンス (RWE) 利活用の本邦の現状と将来展望 腫瘍内科 35(2): 1-4, 2025
- Bando, H., Misumi, T., Sakamoto, Y., Takeda, Y., Nakamura, Y., Mizuguchi, K., Aoyagi, Y., Miki, I., Kuroda, T., Kasai, R., Suzuki, T., Yoshino, T., Ohtsu, A. Appropriate Relevancy and Reliability of Real-World Data for the Utilization of Regulatory Submission, Clin Colorectal Cancer 2024 Vol. 23 Issue 2 Pages 111-117
- Hideaki Bando, Natsuko Okita, Yasutoshi Sakamoto, Hiroki Sokuoka, Yoshiaki Nakamura, Tadayoshi Hashimoto, Toshihiro Misumi, Yuriko Takeda, Yoshihiro Aoyagi, Kazuya Mizuguchi, Hitomi Sumiyoshi Okuma, Nozomu Fuse, Kan Yonemori, Kenichi Nakamura, Noboru Yamamoto, Takayuki Yoshino, Atsushi Ohtsu, Cancer registry as external control data for regulatory submission in Japan ESMO Real World Data

2. 学会発表
- 日本知財学会 2024年度シンポジウム 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て
- 日本小児がん研究グループ(JCCG)共催セミナー 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て

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