

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）
（分担）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

分担研究：REALISE 研究における統計解析、ガイドライン案作成のための調査

研究分担者

- ・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 国立精神・神経医療研究センター国立精神・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

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。またガイドライン案作成に向けて RWD の「適合性」と「信頼性」を評価する評価表の調査、二次利用を考えた EHR システムの調査など我々の研究が不足している部分の調査を実施する。

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。幅広いデータベースを評価可能な評価表の作成や二次利用を考えた EHR システムなど、将来 RWD の利活用をさらに促進するための記載をガイドライン案に記載するための調査を実施する。

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、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. PMDA が作成したデータベース評価管理ツールをはじめ NICE, EMA などが出しているデータベースを評価するシートを比較検討し、必要項目が網羅されかつ過不足のない評価ツールを作成する。国際的な EHR システムのデータ規格である FL7 FIRE や観察研究の標準規格である OMOP などを調査し、ガイドライン案に盛り込む。

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、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。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。
2. 各国のデータベースを評価するシートの検討を行いそれぞれの特徴を表形式にまとめたシートを作成した。これを簡潔にしたものをガイドライン案に記載する方針である。FL7 FIRE、OMOP についても調査を実施した内容をガイドライン案に盛り込む予定である。

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共に、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

- 青柳 吉博, 白鳥 義宗. オンコロジー領域における医療ビッグデータ活用の取り組み. 腫瘍内科 33(6): 610-614. 2024年6月
- 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 and Digital Oncology 2024 Vol. 6 Issue 100072

2. 学会発表

- 小笠原 美香, 青柳 吉博, 滝口 美幾奈, 土井 俊彦, 森 和彦, 山田 博之, 関根 恵理. 企業の立場から、医療情報標準化と医療情報共有・治験への展望. 第71回日本臨床検査医学界学術集会. 2024年11月
- 山下 貴範, 松木 絵里, 永島 里美, 青柳 吉博, 鳥飼 幸太, 河添 悦昌, 平松 達雄, 中島 直樹. 海外における医療リアルワールドデータ基盤の標準化動向. 第44回医療情報学連合大会. 2024年11月
- 青柳 吉博. 医薬品情報を構造化する!~構造化された医薬品情報を創るには~国際的な観察研究の視点から見える2次利用に向けた医薬品情報の国際標準化動向. 2024年6月

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