

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、提言書の執筆

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。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RWD/RWEの薬事利用に係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の薬事利用に係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、提言書に盛り込む。
3. 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、薬事でするために追加で行う信頼性担保のプロセスを考察する。
4. 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ドランスの整理、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 の薬事利用に係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. 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提言書に反映した。FL7 FIRE、OMOP についても調査を実施した内容を提言書に反映した。
3. 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

REALISE 研究について、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。これらの知見が Flatiron データベースなどでも再現できるか、来年度以降引き続き検討を行う。

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。こうした取り組みにより、承認申請や市販後安全性評価に耐える「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
- 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., Takeda, Y., Misumi, T., Nishikawa, T., Wakabayashi, M., Yamazaki, K., Oki, E., Douillard, J. Y., Punt, C. J. A., Koopman, M., Van Cutsem, E., Bokemeyer, C., Venook, A. P., Lenz, H. J., Maehara, Y., Andre, T., Shi, Q., de Gramont, A., Yoshino, T. *JNCI Cancer Spectr* 2025 Vol. 9 Issue 3
- Yamamoto, K., Bando, H., Misumi, T., Nishikawa, T., Wakabayashi, M., Yamazaki, K., Maehara, Y., Oki, E., Saltz, L. B., Douillard, J. Y., Punt, C. J., Koopman, M., Van Cutsem, E., Bokemeyer, C., Venook, A. P., Heinemann, V., Cremolini, C., Randolph Hecht, J., Schmoll, H. J., Nakayama, G., Lenz, H. J., Andre, T., Shi, Q., de Gramont, A., Shitara, K., Yoshino, T. *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: Insights 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

- 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