

公募シンポジウム3

国際的医薬品規制・臨床研究におけるリアルワールドデータ活用のいま

2020年11月19日(木) 16:20 ~ 18:00 F会場 (イベントホール・特設会場1)

[2-F-3-01] 臨床研究におけるリアルワールドデータ（RWD）活用に向けた期待と課題

*小出 大介¹（1. 東京大学大学院医学系研究科）

*Daisuke Koide¹（1. 東京大学大学院医学系研究科）

キーワード：Real World Evidence, Clinical Research, Academic Research Organization

パンデミックとして新型コロナウイルス感染症が世界的な大問題となっており、新たな治療法やワクチンの開発に期待が寄せられているが、そのような新たな治療法の開発に臨床研究は欠かせない。臨床研究、とりわけ治験においては長い年月と多大な費用がかかることから、その効率化が求められるとともに、また臨床試験は評価しやすい対象集団が設定されるために市販後の実臨床とは異なる環境下となることも多い。このような市販前の開発段階の限界は、Too few（少ない症例数）、Too simple（併用薬など限定したシンプルな投与方法）、Too narrow（肝・腎機能障害の合併症は除外した限られた症例）、Too median-aged（小児・高齢者が少ない限られた年齢）、Too brief（限られた期間）から5Toosと言われる。そのため市販後に期待した有効性が示されなかったり、思いがけない副作用が問題化して、甚大な被害となった場合は薬害として認識されたりすることもある。また近年、医療分野でも情報システム化が進み、電子カルテも普及していることから、そこに蓄積されるデータを解析して新たな知見を得ることも期待が国内外において寄せられている。しかしもともと研究目的に収集されているデータではないことから、評価において不足する情報も多く、データとしても欠測も多い。そして収集されないデータが交絡となったり、また患者背景や医療環境も様々であることからバイアスが生じやすく、解析や評価が難しくなったりする。また何よりもデータそのものが標準化されていないことが多いことから、年度や施設を超えてデータを収集することが困難である。これら RWD活用に向けた期待と課題についてアカデミアの観点から具体的に論じる。

臨床研究におけるリアルワールドデータ(RWD)活用に向けた期待と課題

小出 大介^{*1}

^{*1} 東京大学大学院医学系研究科生物統計情報学講座

Expectations and Challenges for Utilizing Real World Data (RWD) in Clinical Research.

Daisuke Koide ^{*1}

^{*1} Department of Biostatistics & Bioinformatics, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

As a pandemic of COVID-19 infection has become a major global problem, there are expectations for the development of new treatments and vaccines. But clinical research is indispensable for the development of such new treatments. In clinical research, especially in clinical trials, it takes a long time and a large amount of money, so it is required to be efficient. However, clinical trials are different from real practices in the post-marketing because the target group can be chosen as easily evaluated in clinical trials. Then, the expected efficacy may not be shown in the post-marketing, and unexpected adverse events may cause serious damage and may be recognized as drug disaster. Further, in recent years, information systems have been developed in the medical field as well, and electronic health records have become widespread. Therefore, it is expected to obtain new knowledge by analyzing the data accumulated therein, both in Japan and overseas. However, since the data was not originally collected for research purposes, there are many missing data. Moreover, data that is not collected becomes confounders, and biases easily happen. Thus, these problems make analysis and evaluation difficult. In addition, since the data itself is not standardized in most cases, it is difficult to collect data across years and facilities. From the viewpoint of academia, more concrete expectations and challenges will be discussed in the session.

Keywords: Real World Evidence, Clinical Research, Academic Research Organization

1. 緒論

パンデミックとして新型コロナウイルス感染症が世界的な大問題となっており、新たな治療法やワクチンの開発に期待が寄せられているが、そのような新たな治療法の実現に臨床研究は欠かせない。臨床研究、とりわけ治験においては長い年月と多大な費用がかかることから、その効率化が求められるとともに、また臨床試験は評価しやすい対象集団が設定されるために市販後の実臨床とは異なる環境下となることも多い。このような市販前の開発段階の限界は、Too few (少ない症例数)、Too simple (併用薬など限定したシンプルな投与方法)、Too narrow (肝・腎機能障害の合併症は除外した限られた症例)、Too median-aged (小児・高齢者が少ない限られた年齢)、Too brief (限られた期間)から 5Toos¹⁾と言われる。そのため市販後に期待した有効性が示されなかったり、思いがけない副作用が問題化して、甚大な被害となった場合は薬害として認識されたりすることもある²⁾。また近年、医療分野でも情報システム化が進み、電子カルテも普及していることから、そこに蓄積されるデータを解析して新たな知見を得ることに期待が国内外において寄せられている。しかしもともと研究目的に収集されているデータではないことから、評価において不足する情報も多く、データとしても欠測も多い。そして収集されないデータが交絡となったり、また患者背景や医療環境も様々であることからバイアスが生じやすく、解析や評価が難しくなったりする。また何よりもデータそのものが標準化されていないことが多いことから、年度や施設を超えてデータを収集することが困難である。これら RWD 活用に向けた期待と課題についてアカデミアの観点から具体的に論じることとする。

2. RWD 活用に向けた期待

RWD 活用に向けた期待としては、1) 臨床研究の効率化と促進、2) Real World Evidence (RWE) の創出と大きくわけて 2 つあると思われる。1 つめの「臨床研究の効率化と促進」につ

いては、2019 年 12 月 6 日に厚生科学審議会の臨床研究部会から発表された「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について—2019 年版とりまとめ³⁾」においても「III. リアルワールドデータの利活用促進」にて、「質の高い診療・研究の実現や、特に高い資源投入が要求される開発後期の臨床試験規模の適正化等を図るため、例えば臨床試験・治験で情報を収集すると極めて高い資源投入が求められるような困難な状況において質の高いエビデンスとして活用できるデータが示せる信頼性の高いレジストリを整備し、欧米と同様、薬事分野をはじめとして、リアルワールドデータの利活用の促進することが重要である」と記されている。そこで着目する RWD としてまず患者登録などのレジストリについては、既になん領域や神経疾患などにおいてナショナルセンターを中心に整備されてきた Clinical Innovation Network (CIN)⁴⁾があげられている。また電子カルテや電子レセプトも RWD として取り扱って特に医療情報データベース基盤整備事業として整備されてきた MID-NET⁵⁾の活用について述べられている。さらに先述の「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について—2019 年版とりまとめ」と同時に別添 1 として「臨床研究中核病院の承認要件の見直しについて」³⁾も発表され、「臨床研究中核病院の総合評価に加え、今後の研究環境の変化等に対応するため、リアルワールドデータを活用した研究実績、医師主導治験の成果等を評価していく必要がある」と記載されている。実際に 2018 年の途中から臨床研究中核病院は、臨中ネットの整備が進められており、これら RWD を活用した臨床研究の促進が期待される。

2 点目の「Real World Evidence (RWE) の創出」については、緒論にも記したが、製造開発段階の治験では評価しやすい対象において有効性と安全性を確認して国からの承認を得て薬が販売されるが、実際に製造販売後に期待された有効性や安全性が得られるかも確認する必要がある。そこで国内では 2017 年 10 月 26 日に厚生労働省から改正 GPSP 省令

6)が発出された。この GPSP とは「医薬品製造販売後調査・試験の実施の基準(Good Post-marketing Study Practice)」のことである。この改正 GPSP 省令では、これまでの使用成績調査や製造販売後の臨床試験に加え、医療情報データベースを用いた製造販売後調査が可能となった。医療情報データベースとしては主に先述の MID-NET などに期待されており、そもそも MID-NET は医薬品等の安全対策の向上を目的として構築されたものである。一方、有効性については単に添付文書に記載された効能・効果が確認できるかということのみならず、近年では既に開発された薬剤について、新たな効能・効果を探るドラッグ・リポジショニングについての期待が大きくなっており、特に最近では新型コロナウイルスに対する治療薬の開発として既存薬が注目され、もともとエボラ出血熱の治療薬として開発されたレムデシビルが今年 5 月にベクルリーとして特例承認を得ており、また既にインフルエンザ治療薬として我が国で開発され承認されているアビガン(一般名: ファビピラビル)やそのほか抗マラリア薬や抗リウマチ薬なども新型コロナウイルス治療薬として期待されている。ただし RWD を活用して既存薬の新たな薬効を見出す意義はある程度認めるが、やはり最終的な有効性の確認、特に治験として承認を目指す場合には無作為化比較試験が望ましいと思われる。この点は後述の「RWD の活用への課題」にも記すが、NEJM⁷⁾においても「無作為化の魔法 vs RWE の神話」とのタイトルで「要するに、ランダム化試験を非ランダム化の観察的分析で置き換えることは、患者の受ける治療法の安全性と有効性を保証するという重大な問題への誤った解決法である」と記載されている通りと思われる。

さて、欧米など国際的にも RWD の活用への期待は大きくなっており、まず日本も参加する医薬品規制調和国際会議(ICH)では、これまでも「医薬品の臨床試験の実施基準(ICH-E6 GCP)」など臨床試験における国際ルールを制定してきた。その ICH において 2017 年 1 月に GCP Renovation⁸⁾が発表され、ICH E6(R3)が活動することとなり、そこでは観察研究・リアルワールドデータ研究を対象にした検討も進めることになっている。また 2019 年 6 月 5 日に戦略的規制調和分野にかかわる ICH Reflection paper⁹⁾として、「リアルワールドデータをより効果的に活用するための薬剤疫学研究の科学的・技術的要件に係る国際調和の戦略的アプローチ」が発表されている。これらの背景には欧米の規制当局が積極的に RWD を活用し、RWE を作り上げていく方針であることと関係していると思われる。米国においては、医薬品等の開発を促進し、新たな医療をより早く効率的に患者のもとへ届けることを目的とした 21st Century Cures Act¹⁰⁾が 2016 年 12 月 13 日に成立し、この法律にもとづき FDA では RWE の利用可能性について評価するためのフレームワーク¹¹⁾を 2018 年 12 月に作成した。このフレームワークの中で事例として FDA が進めるセンチネル・イニシアチブという既存の医療情報データベースを用いた薬剤安全性監視¹²⁾と米国ではなくスウェーデンではあるが非常に効率的に実施された研究として国際的にも有名な患者レジストリを用いた ST 上昇型心筋梗塞時の血栓吸引の無作為化試験¹³⁾などが紹介されている。一方、欧州では規制当局である HMA と EMA の Joint Task Force が Big Data Summary Report¹⁴⁾を 2019 年 2 月 13 日に発表して、そのレポートではさらに広いビッグデータを対象としているが、その中に RWD も含まれている。

そのほか各国際学術団体においても取り組みがなされており、臨床研究のデータ標準を取り決めている CDISC では、早速 CDISC RWD Connect Expert Advisory Board を立ち上

げて 2020 年 7 月に Final Project Report を取りまとめたところである¹⁵⁾。そしてかねてより医療情報データベースを用いた研究を推進してきた国際薬剤疫学会においても RWE タスクフォースがポジションペーパー¹⁶⁾を 2020 年 2 月に発表し、ガイドラインを取りまとめることとなり、より良い RWE を数多く作り出されることが期待される。

3. RWD 活用に向けた課題

RWD の活用に向けた期待は大きいですが、克服すべき課題も多く、1) データの標準化と品質管理、2) 交絡やバイアスへの対応、3) 個人情報保護と倫理的配慮、4) 人材不足の解消などがあげられる。

まず「データの標準化と品質管理」であるが、これらが臨中ネットでも求められているのであるが、「言うは易し、行うは難し」である。通常の治験ではデータの標準化や品質管理はデータマネージャ(DM)によって対応される場所であるが、RWD では必ずしも DM がきちんと関与しているわけではない。電子カルテに導入されている傷病名は ICD10 対応標準病名集がレセプト電算処理システムの普及などにより各施設にかなり導入されるようになったが、国内で標準とされる臨床検査コードの JLAC10 や薬剤コードについてはなかなか標準化が進んでおらずローカルコードが多く使われている状況である。その原因の1つは現場において標準コードに置き換える労力を上回るインセンティブがないこと、また検査コードなどでは外注検査機関が JLAC10 に対応していないことなどがある。米国などでは ONC による Meaningful Use の一環で標準コードを用いることを診療報酬におけるインセンティブとしてかなり電子化及び標準化を進めることができたが、日本において臨床研究中核病院に対する診療報酬をつけられなかったように、診療報酬と標準コード導入とを結びつけることはかなりハードルが高い。また電子カルテなどでは、多くは診療報酬や診療の効率化を目的としており、臨床研究等の二次利用を意図して導入されていないことから、研究利用がしづらく、欠測値も多い。欠測値を考慮せず(無視して)解析してはバイアスが生じることがある。著者は現在、ARO で将来活躍する生物統計家を育成しているが、「欠測データの解析」という独立した科目名で 7 コマの講義を提供している¹⁷⁾。

MID-NET においてもデータの標準化や品質管理では大変苦労して構築された。これらデータの標準化や品質管理が適切になされていないデータをもとにした研究では得られる結果も当然ながら信頼できないこととなる。さらに特に品質管理について、最近の新型コロナウイルスに関する研究において国際的な一流誌である Lancet¹⁸⁾や NEJM¹⁹⁾で論文が撤回されるという由々しき事態も生じている。いずれも共著者である Desai 氏の Surgisphere 社が集めた医療機関からの RWD を分析したのだが、第三者から検証を求められた著者がデータを検証できないとして取り下げたのである。このことからデータとして透明性のある品質管理が求められることがわかる。

2つめの「交絡やバイアスへの対応」であるが、先述のように RWD では欠測値も多く、そのことが交絡やバイアスの原因となることも多い。またそもそも無作為化比較試験であれば比較する群間で背景が概ね揃っていると想定して良いが、RWD の場合は、様々なバイアスが生じやすく、その中でもよくありがちなバイアスとして変数を適切に時間依存として扱わないために生じる Time Window バイアスと Immortal Time バイアスがあり、ここではこれらを紹介する。RWD を用いた観察研究で血中のコレステロールを下げる薬であるスタチンが癌のリスクを下げるという報告は数々ある。その1つに Chest とい

一流誌に発表されたスタチンが肺癌のリスクを 45%減らすという論文を取り上げる²⁰⁾。研究者達は米国の退役軍人省病院の医療情報データベースを用いて調査したが、Suissa らが英国の General Practice Research Database (現在は Clinical Practice Research Datalink と名称変更)を用いて同じ規模のデータを集めて、同様の手法にて解析したところ、同じように 38%のリスク減少がみられるが、これはケース(肺癌患者)と比べコントロールの方が観察期間が長く、そのためスタチンに暴露されるオッズが高くなることから、あたかもスタチンが肺癌リスクを下げているようにみえている Time Window バイアスであるからだと説明している²¹⁾。もう一つは最近の新型コロナウイルスの治療に関する研究である²²⁾。抗凝固療法で新型コロナウイルス感染症の重症例の死亡が著しく減少するというものである。RWD による観察研究なので、その研究者達も Indication バイアスの可能性は認識しているが、マサチューセッツ総合病院の研究者達は、さらに入院期間からの生存期間の観測で、抗凝固療法の非実施群に比べ、実施群は抗凝固療法を実施するまで亡くならず生存している患者だけが対象となることから Immortal Time バイアスが生じていると指摘している²³⁾。このように RWD による比較的単純な観察研究、特に有効性を検討する研究ではバイアスが入りやすく、薬剤疫学者などが研究に関与して適切な研究デザインにて実施する必要があると思われるし、RWD を用いた研究は安全性検討などを主体として、有効性に関してはやはり最終的には無作為化試験で確認することが必要であると思われる。

さらに3つめの「個人情報保護と倫理的配慮」であるが、2003年に個人情報保護法が最初に施行され、改正法も2017年5月30日に全面施行になり、病歴などは要配慮個人情報となって、ゲノム情報も個人情報扱いになるなど RWD においても取り扱いにより慎重さが求められることとなった。また「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」も2017年5月30日に改正施行され、さらに現在は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と統合されて「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(案)」として本年7月にパブリックコメントを受け付けて近々発出される予定である。これら頻回に変わる倫理指針に従って適切な対応をしながら RWD を活用した研究を進めることは大変なことである。

そして4つめの「人材不足の解消」についても、RWD を適切に取り扱って解析できる人材はかねてから不足しており、アカデミアにおける生物統計家の育成もそのような人材の供給に貢献できることとは思うが、さらに文部科学省の医療データ人材育成拠点形成事業²⁴⁾で選定された東京大学および京都大学を中心とした教育プログラムも定着していく必要があると思われる。

4. 結論

国内外において医療情報データベースが整備されてきたことから、教育のみならず研究も使命としているアカデミアにおいても、RWD を活用した臨床研究に期待が寄せられている一方で課題も多くある。RWD への期待としては、1) 臨床研究の効率化と促進、2) Real World Evidence (RWE)の創出と大きく2つあげられる。反対に RWD 活用に向けた課題としては、1) データの標準化と品質管理、2) 交絡やバイアスへの対応、3) 個人情報保護と倫理的配慮、4) 人材不足の解消などがあげられる。これら課題を克服して真に RWD を有効活用していくために関係各位の尽力と協力が求められる。

5. 謝辞

本研究は AMED の課題番号 JP20mk0101111 の支援を受けたものである。

参考文献

- 1) Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915-20.
- 2) 佐藤恵子. 第3章 薬害. 景山茂, 久保田潔 編「薬剤疫学の基礎と実践 第2版」. 医薬ジャーナル社, 2016: 113-115.
- 3) 厚生労働省 厚生科学審議会臨床研究部会. 臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について—2019年版とりまとめ, 2019年12月6日. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08132.html (cited 2020-Aug-30)].
- 4) 厚生労働省 第5回 臨床開発環境整備推進会議. 資料4 これまでの CIN 構想の取組と今後の進め方, 2019年3月13日. [https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487614.pdf . (cited 2020-Aug-30)].
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 医療情報データベースの運営等に関する検討会 最終報告書. 2017年8月21日 [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000174865.html (cited 2020-Aug-30)].
- 6) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 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等の一部を改正する省令の公布について(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関係), 2017年10月26日薬生発1026第1号, [https://www.pmda.go.jp/files/000220721.pdf (cited 2020-Aug-30)].
- 7) Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence. *N Engl J Med* 2020, 382:674-678.
- 8) ICH Reflection paper. “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, 2017年1月 [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-04/ICH_Reflecti on_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf (cited 2020-Aug-30)].
- 9) ICH Reflection paper. Strategic Approach to International Harmonization of Technical Scientific Requirements for Pharmacoeconomic Studies Submitted to Regulatory Agencies to Advance More Effective Utilization of Real-World Data. 2019年6月5日. [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-08/ICH_Reflecti onPaper_Pharmacoeconomic_2019_0605.pdf (cited 2020-Aug-30)].
- 10) U.S. Congress. 21st Century Cures Act. [https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34/ , (cited 2020-Aug-30)].
- 11) U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA’s Real-World Evidence Program. [https://www.fda.gov/media/120060/download, (cited 2020-Aug-30)].
- 12) Ball R, Robb M, Anderson SA, Dal Pan G. The FDA’s Sentinel Initiative—A Comprehensive Approach to Medical Product Surveillance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2016, 99: 265-268.
- 13) Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona G, et al. Thrombus Aspiration during STSegment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2013, 369(17), p.1587-1597.
- 14) Heads of Medicines Agencies (HMA)-European Medicines Agency (EMA) Joint Big Data Taskforce - summary report

Summary report.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf, (cited 2020-Aug-30)].

- 15) CDISC. Real World Data.
[<https://www.cdisc.org/standards/real-world-data>, (cited 2020-Aug-30)].
- 16) International Society for Pharmacoepidemiology. ISPE'S POSITION ON REAL-WORLD EVIDENCE (RWE).
[<https://pharmacoepi.org/pub/?id=136DECF1-C559-BA4F-92C4-CF6E3ED16BB6>, (cited 2020-Aug-30)].
- 17) 東京大学大学院 生物統計情報学コース 2020 年度シラバス.
[<https://biostatistics.m.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2019/09/pdf/190305-syllabus.pdf>, (cited 2020-Aug-30)].
- 18) Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN.
Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020, 22:S0140-6736: 31180-6.
- 19) Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020, 382(25):e102.
- 20) Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007, 131(5):1282-8.
- 21) Suissa S, Dell'aniello S, Vahey S, Renoux C. Time-window bias in case-control studies: statins and lung cancer. *Epidemiology* 2011, 22(2):228-31.
- 22) Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020, 76(1):122-124.
- 23) Maley JH, Petri CR, Brenner LN, et al. Anticoagulation, immortality, and observations of COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020, 4(5):674-676.
- 24) 文部科学省. 「医療データ人材育成拠点形成事業」選定大学の取組状況 2019 年,
[https://www.mext.go.jp/a_menu/koutou/iryuu/1419682.htm (cited 2020-Aug-30)].