

シンポジウム13 ●リアルワールドデータ (RWD) を利活用した医薬品・医療機器開発

RWD の利活用による医薬品・医療機器開発の促進

京都大学医学部附属病院

萩原 宏美

メディカル・データ・ビジョン株式会社

中村 正樹

内閣府 健康・医療戦略推進事務局

吉原 博紀

エイツーヘルスケア株式会社

林 行和

はじめに

リアルワールドデータ (RWD) は、日常臨床で記録蓄積される患者データである。国内外において、治験の実施が困難な希少疾病等に対し、RWD を利活用した迅速な薬事申請を進めることが期待されている。そのため、レジストリの利活用など、産官学が認識を一致させ、相互に協力していく必要性も高い。

本シンポジウムでは、医薬品開発の過程において、RWD を活用した海外における薬事申請状況の紹介、希少疾病領域における活用事例、法規制として次世代医療基盤法をご紹介した。これらをきっかけに、今後 RWD の利活用が、医薬品や医療機器の開発を促進する架け橋となることを期待する。

1 リアルワールドデータを活用した国内外の薬事申請 (萩原宏美)

リアルワールドデータ (RWD) は、カルテ情報など日常臨床で記録蓄積される患者データである。これまでリアルワールドデータ (RWD) の利活用は、臨床研究での活用議論が中心であった。一方、本シンポジウムでは、RWD を利活用した薬事申請、つまり医薬品・医療機器の開発について検討する。

昨今では、希少疾病や小児疾患など、短期間で統計学的に適切な規模で無作為化比較試験 (RCT) を実施することが困難な場合、RWD を申請データとして利活用する施策が国内外で進められている¹⁾。

米国食品医薬品局 (FDA) を中心に、RWD 利活用の法整備がなされてきている²⁾。一方、日本でも令和3年

厚生労働省課長通知において「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」が発出され、RWD による薬事申請が始まった³⁾。RWD のひとつであるレジストリの利活用に関しては、データ利活用側の企業とデータ収集側であるアカデミアが認識を一致させ、相互に協力していく必要性も高い。

FDA および欧州医薬品庁 (EMA) で審査された医薬品のうち、治験開発プロセスで RWD が活用された事例がいくつか報告されている^{4)~9)}。審査報告書および参考文献を調査すると、RWD 利活用の定義に一貫性はなく、集計化は難しいことがわかったが、一定の傾向は紹介できると考える。

RWD の利活用は、外部対照群としてのみならず、疾患調査など開発初期の段階で、さまざまに利活用されている^{4),5)}。多くの試験において、疾患調査やサンプルサイズの予測に利活用されていた^{4),5)}。また、市販後の安全性監視においても利活用されている。市販後調査としての利活用は、ほぼ普及していると考えられた^{4),5)}。利活用データベースとしては、レジストリデータを中心に、electronic health care records (EHR)、レセプトデータ、処方データ、有害事象報告データなど、目的に応じてさまざまに利活用されている⁶⁾。また、対象疾患としても、oncology 領域を中心に、疾患領域を問わず利活用されている^{4),5)}。

また、外部対照群としての利活用も含め、RWD が、薬事申請のエビデンスとして利活用できなかった際のリミテーションは、疾患ごと、医薬品ごとに個別事情はあるものの、おおそ以下に集約された^{4)~9)}。①選択除外

Development of Pharmaceuticals and Medical Devices Using Real-World Data (RWD)

Hiromi Hagiwara: Kyoto University Hospital; Masaki Nakamura: Medical Data Vision Co., Ltd.; Hiroki Yoshihara: National Healthcare Policy Secretariat of the Cabinet Office; Yukikazu Hayashi: A2 Healthcare Corp

基準, ②交絡因子, ③併用薬などの情報, ④調査対象期間, ⑤サンプルサイズ, ⑥データ欠損, ⑦統計計画の欠如, ⑧バイアス, などの課題である。

治験開始後のアウトカムデータではない情報(前治療歴・併用薬情報など)をシステマティックにデータ収集することの利点としては, 医療現場の負担軽減である。被験者対応・データ収集・モニタリングを始めとするすべての治験プロセスで負担軽減に繋がる。このことは, 対象製品以外の治験の遂行にも多大なる影響を与える。その結果, 治験環境全体の改善に繋がり, すべての医療開発促進に繋がることは必至である。デジタルトランスフォーメーションを通した, さまざまな治験環境の整備が, アンメットメディカルニーズに応えられる可能性を秘めている。

2 RWD を用いた希少疾患領域の早期診断に向けた AI 分析 (中村正樹)

希少疾患については, 「専門性の高さから確定診断に至らない」, もしくは「診断までの期間が長くなる」といった課題がある。この課題に対して, メディカル・データ・ビジョン株式会社の診療データベースと AI プラットフォーム (data robot) を用いた解析を行った。対象疾患は尿素サイクル異常症で, 患者背景, 併発疾患, 診療内容など, どのような項目が早期診断と関係しているかの解析を行った。年齢による結果への影響が大きかったため, 専門家との検討結果も踏まえて12歳までに絞り再度, 解析を実施した。再解析では, 「てんかん」と「診断年月」が影響因子として大きいという結果となった。改めて専門家との検討を行ったところ, 「てんかん」を疑う症状の発症は病院受診のきっかけになる可能性が高く, 「診断年月」の影響は2019年のガイドライン発出以降から新生児マススクリーニングが行われるようになり, 診断精度が向上したため影響因子となった可能性が高い。その結果から, 次の解析ではガイドライン発出前後で患者集団を分けて, 生後から尿素サイクル異常症の診断までの月数を調査した結果, 生後3か月以内に尿素サイクル異常症の診断された割合について, ガイドライン発出前が20.6%に対して, ガイドライン発出後は50.3%となっており, 新生児マススクリーニングが早期診断に繋がっている結果が具体的な割合の変化としてみられた。併せて, 小児専門施設等の施設属性での差異が生じるかも調査を実施したが, 優位な差は認められない結果となった。

従来のデータベース研究では, 臨床上の仮説を立てたうえで研究計画書の作成を行うことが一般的なプロセスだが, 今回は data robot を用いることで, 尿素サイクル

異常症の早期診断に対して, すべての疾患, 診療行為などの情報を分析し影響が大きい因子を探索することができた。事前調査の結果を踏まえて専門家との検討会議を実施し, 専門家の意見も踏まえた再解析, 検討会議という流れが非常に有用だったと考えられる。新生児マススクリーニングを実施するガイドラインが有効であった結果は得られたが, 本来の目的である尿素サイクル異常症の早期診断に影響している因子の分析は完了していないため, 引き続き分析を行い確定診断までの時間短縮に繋がる影響因子を探し出し, いまだ適切な治療を受けていない患者の QOL 改善に貢献したいと考える。

3 改正次世代医療基盤法について (吉原博紀)

RWD を始めとする医療情報の二次利用については, 医学研究や医薬品・医療機器開発の促進に向けて非常に高い期待が寄せられている一方で, 利活用の際には関係法令を適切に遵守することが求められる。研究開発の場面においては, データの取得ルート(治験か臨床研究か日常的な診療行為から得られた情報か, など)と, 利活用の主体(大学等の研究機関か民間企業か, など)によって, それぞれ異なる規制が課せられることに注意する必要がある。特にデータ保護の観点からは, 個人情報保護法や「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(倫理指針)などの規制に従った適切な取り扱いが求められる。

そのような状況のなかで, 2018年には, 健康・医療に関する先端的研究開発および新産業創出を促進することを目的として, 個人情報保護法の特別法である次世代医療基盤法(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)が施行され, 2023年5月には, 次世代医療基盤法の改正法が公布された(2024年4月1日に施行)。また, 現在, 保険医療分野の公的データベースとして, NDB(National Database)や介護DB, 感染症DB, 予防接種DBなどの複数のデータベースが厚生労働省を中心に構築・運用されており, 医療分野の研究開発への利用が進みつつある。

改正次世代医療基盤法においては, 従前利活用が可能であった「匿名加工医療情報」に加えて「仮名加工医療情報」を利活用することが認められた。仮名加工医療情報を利用するためには利活用者としての主務大臣の認定が必要となるが, 確実な安全管理措置の確保と仮名加工医療情報の利活用促進の両立の観点から, 利活用者の環境下におけるデータの受領・保存を認める「I型認定」に加えて visiting 環境での利用を前提とする「II型認定」の2種類の制度が設けられている。また, 改正次世代医

療基盤法により、NDB等の公的データベースから作成された匿名データと匿名加工医療情報とのあいだで連結解析が可能となった。

関係省庁では、厚生労働省において公的データベースにおける仮名化情報の利用やvisiting環境を含む情報連携基盤の整備について議論が進められており、また、個人情報保護委員会においては個人情報保護法のいわゆる3年ごとの見直しに関する議論が行われている。次世代医療基盤法についても、RWDのより一層の利活用を促進するため、これらの関係省庁における議論と緊密に連携しながら制度の運用と改善を進めていく必要がある。

おわりに

わが国における医薬品等産業の活性化、ドラッグラグの解消に向けて、これまで以上に、産官学連携を通じた治験遂行の技術・環境整備が求められる。特に、希少疾病治療薬などアンメットニーズ医薬品の開発は、開発費を抑えることも重要な課題であるため、RWD利活用への期待が大きい。

今回ご紹介した、海外規制当局におけるRWDの薬事申請での活用事例、希少疾病領域のデータの活用事例、次世代医療基盤法の改正を通して、今後さらなる利活用が進むことで、新たな医薬品・医療機器の開発促進につながることを期待する。

KEY WORDS リアルワールドデータ、臨床試験、希少疾病、次世代医療基盤法

文 献

- 1) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会, 小児・希少疾患・難病レジストリの利活用促進に向けた検討, 2022年4月.
- 2) Baumfeld Andre E et al. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2020; 29: 1201-12.
- 3) 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, 令和3年薬生薬審発, 0323第1号/薬生機審発0323第1号.
- 4) Christina A Purpura et al. The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111: 135-44.
- 5) Sini Marika Eskola et al. Use of Real-World Data and Evidence in Drug Development of Medicinal Products Centrally Authorized in Europe in 2018-2019. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111: 310-20.
- 6) Robert Flynn et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018-2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111: 90-7.
- 7) Bhakti Arondekar et al. Real-World Evidence in Support of Oncology Product Registration: A Systematic Review of New Drug Application and Biologics License Application Approvals from 2015-2020. *Clin Cancer Res* 2022; 28: 27-35.
- 8) Elisabeth Bakker et al. Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther* 2023; 113: 135-51.
- 9) Mahendraratnam N et al. Understanding Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decisions on Medical Product Effectiveness. *Clin Pharmacol Ther* 2022; 111: 150-4.