



**国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）**

**医薬品等規制調和・評価研究事業（H30～R2）**

**リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上  
の利用等とその国際規制調和に向けた課題の  
調査・整理等に関する研究**

**国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター**

**トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 部長**

**（併任）病院 臨床研究推進部 臨床研究・治験推進室長**

**中村 治雅**

# ***“Real-world data/Real-world evidence”***

## **FDA**

Evaluating RWE in the context of regulatory decision-making depends not only on the evaluation of the methodologies used to generate the evidence but also on the reliability and relevance of the underlying RWD.

- ***Real-world data*** are the data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources.
- ***Real-world evidence*** is the clinical evidence regarding the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD.

Framework for FDA’s Real-World Evidence Program

## **EMA**

- ***Real-world data*** are defined as “routinely collected data relating to a patient’s health status or the delivery of health care from a variety of sources other than traditional clinical trials.”
- ***Real-world evidence*** is then defined as the information derived from analysis of RWD, and it is the acceptability of this evidence for regulatory decision making in different use cases across the product life that has become the subject of intense debate.

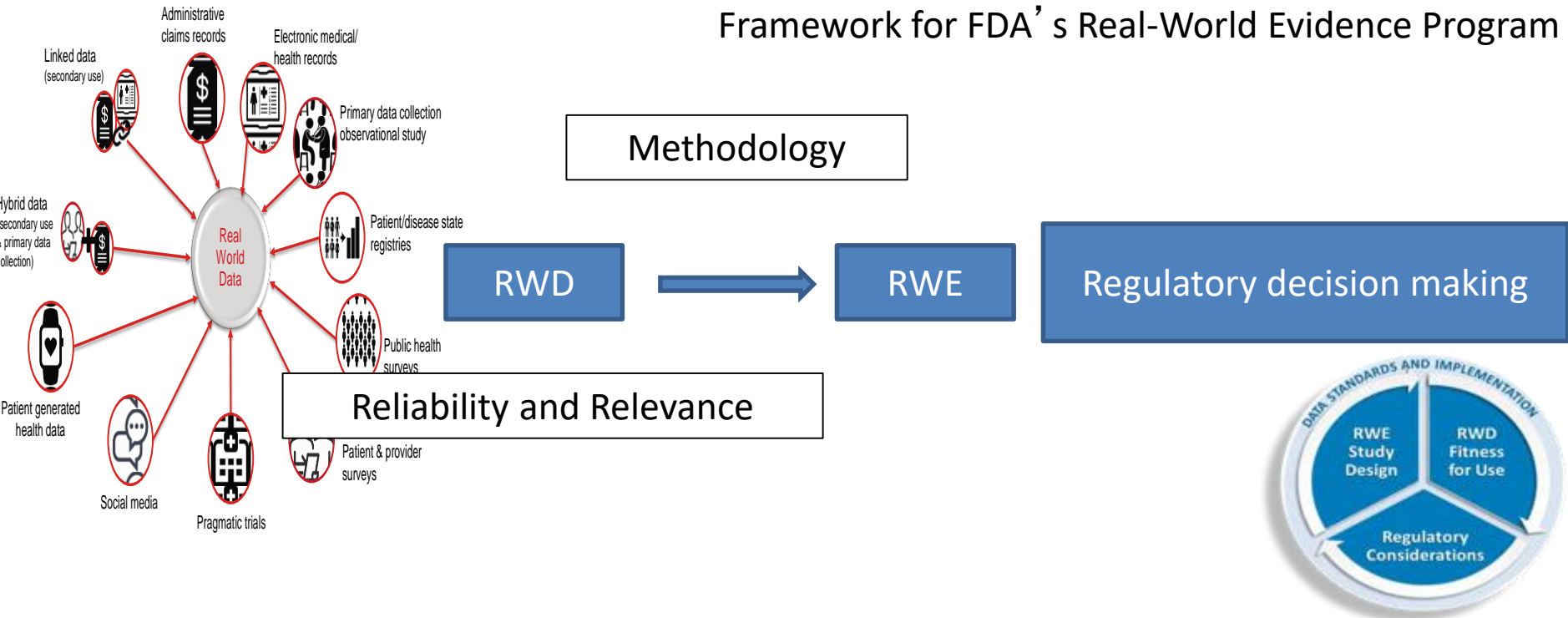
Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul; 106(1): 36–39.

The RWD are fit for use

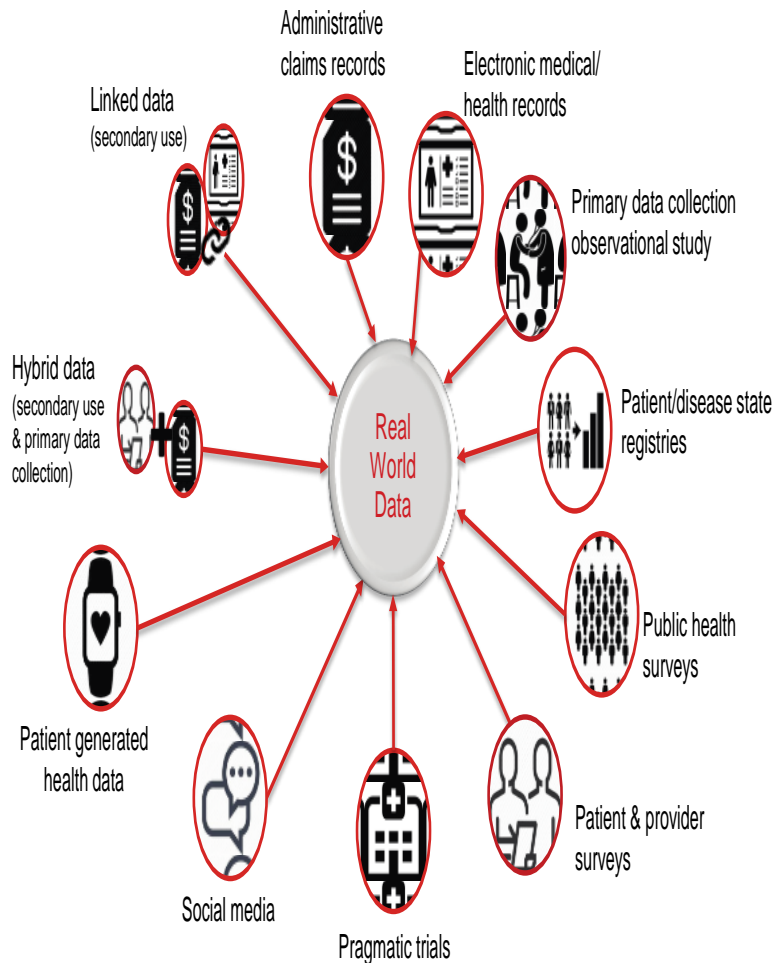
The trial or study design used to generate RWE can provide adequate scientific evidence to answer or help answer the regulatory question

The study conduct meets regulatory requirements

## Framework for FDA's Real-World Evidence Program



# RWDにはどのようなものがあるか



## FDA

- Electronic health records (EHRs)
- Claims and billing activities
- Product and disease registries
- Patient-generated data including in home-use settings
- Data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices

## Framework for FDA's Real-World Evidence Program

## EMA

- Electronic health records
- Claims data
- Prescription data
- patient registries

Clin Pharmacol Ther. 2019; 106(1): 36–39.

Emerging the impact of Real World Evidence on Medical Product Development Proceedings of a Workshop Series(2019)

# 本邦におけるRWDは(医薬品等規制の中で)

## 病院情報システムデータ

電子カルテ  
データ

診断群分類  
包括評価  
(DPC)  
データ

退院時  
サマリ  
データ

## 診療報酬・調剤報酬 明細書

健康保険  
組合  
レセプト  
データ

## 疾患登録データ

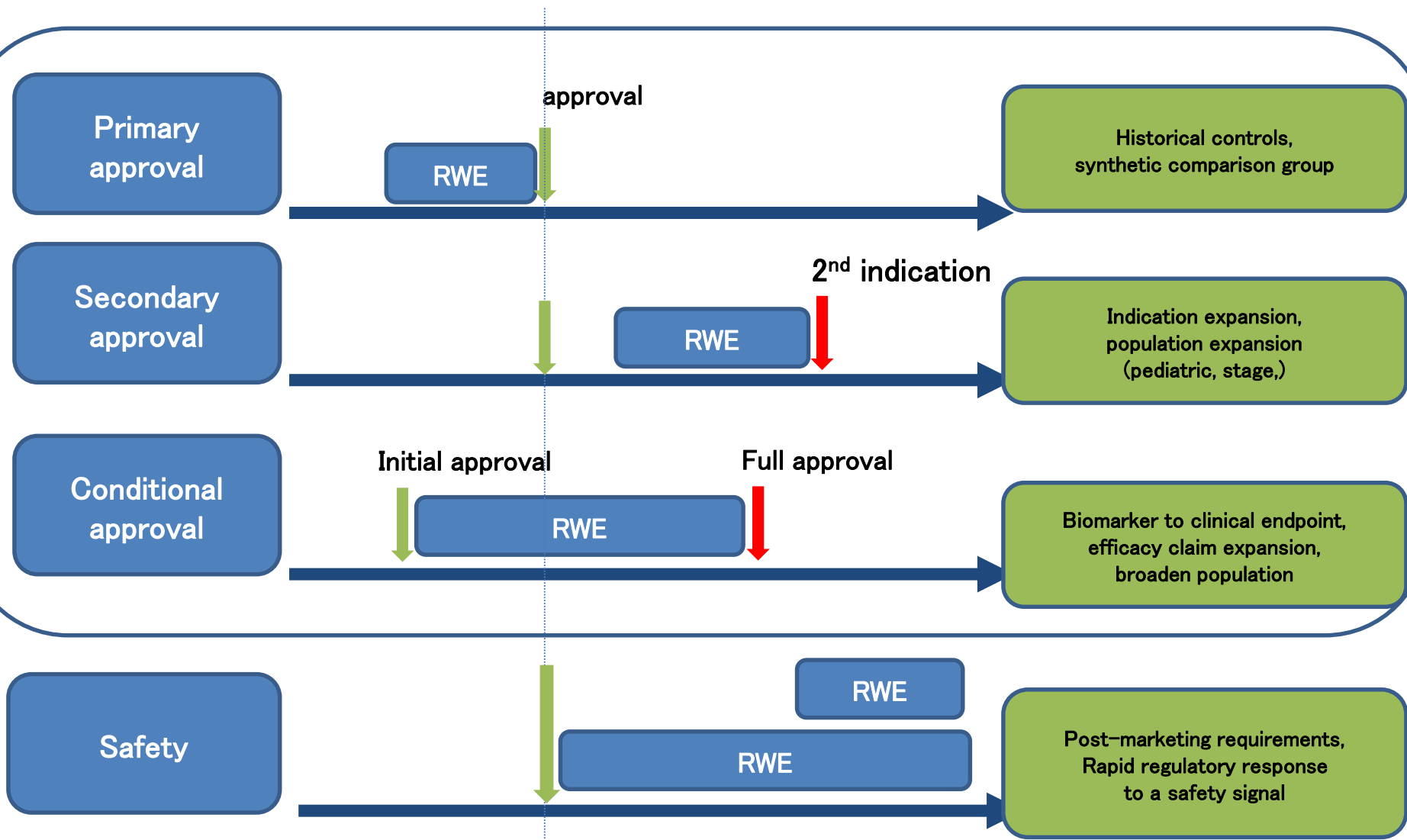
患者  
レジストリ等

製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について  
(薬生薬審発 0609 第8号 薬生安発 0609 第4号 平成29年6月9日)

レセプトデータ等医療費償還のために発行される請求書データや Hospital Information System / Electronic Medical Record データ(以下「HIS/EMR データ」という。)、レジストリなど

医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン  
(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

# 医薬品等規制におけるRWE活用場面



Modified from, Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. Clin Pharmacol Ther. 2019 Apr;105(4):867-877.

# RWD・RWEの薬事制度下での利用に関しての 省令、ガイドライン、留意点等

医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン(2014.3)  
(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する 基本的考え方について(2017.6)  
(薬生薬審発 0609 第8号 薬生安発0609第4号)

製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方(2020.07)  
(薬機レギ長発第0731001号 薬機審長発第0731001号)

医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について(2018.2)  
(薬生薬審発0221第1号)

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(2018.4)  
(平成 29 年厚生労働省令第 116 号)

Points to Consider for Ensuring the Data reliability on Post-Marketing Database Study for Medical Devices (2018.12)  
医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について(薬生機審発1219第4号)

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について(案)  
レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点(案)

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

山口拓洋

研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに**統計学的・データ管理学**課題の検討」

宮路天平

研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びに**データ管理学的**課題の検討」

小居秀紀

研究課題：「**ICH E6 及び E8ガイドラン**改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

波多野賢二

研究課題：「**電子的医療情報**を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

上野悟

研究課題：「**CDISC標準**を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

- 薬事・食品衛生審議会委員、PMDA審査経験者、PMDA専門委員
- MID-NET事業、CIN事業の担当者
- 生物統計家（薬剤疫学）、データ管理学専門家、製薬医学専門家
- CDISC Authorized Instructor (CDASH)、電子的医療情報専門家を含む体制

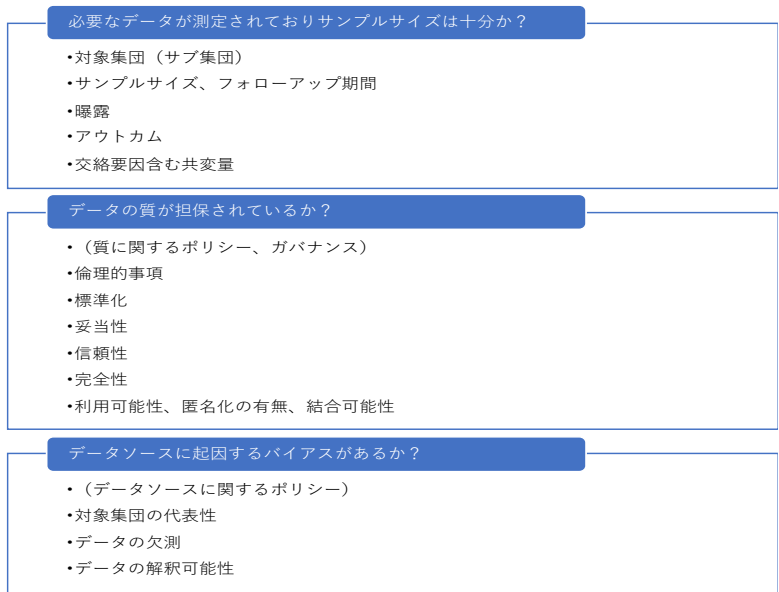




# RWDの規制上の利用における質の評価及び質のマネジメントに関する課題

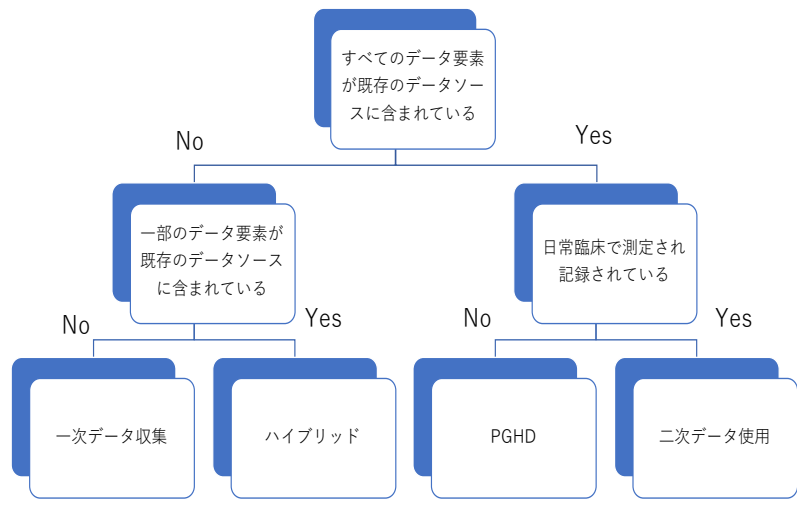
## RWDの利用可能性の検討と選択のプロセス

- FDAの評価の枠組みとして
  - Whether the RWD are fit for use
  - Whether the trial or study design used to generate RWE can provide adequate scientific evidence to answer or help answer the regulatory question
  - Whether the study conduct meets FDA regulatory requirements



### Fit for Purpose/Use Data Quality and Relevance

- 研究を実施するのに相応しいデータかどうか、研究目的に沿っており解析に適合するデータかどうか
- 規制の各段階でデータを利用する際に推奨される条件について整理する





# 規制の各段階でRWDデータを利用する際に推奨される条件の作成 (案)

ELEMENTS		REGULATORY CATEGORIES				
		IMDRF	Initial Approval	Broadening Indication	Postmarketing study	Others
	FDA RWE DFT Guidance		To provide evidence in support of effectiveness or safety for a new product approval			
				To provide evidence in of support labeling changes for an approved drug		
					To be used as part of a postmarketing requirement to support a regulatory decision	
				Add or modify an indication Change in dose, dose regimen, or route of administration Use in a new population Add comparative effectiveness information		
<b>Data Governance</b>	Governance structure and process	XX		XX	XX	X
<b>Quality Management System</b>	Legal requirements for data collection/handling	XX		XX	XX	X
	Information on Patient Data Protection (e.g. if Exempt from consent, Opt-out, Opt-in)	XX		XX	XX	XX
	Policy on access to data	XX		XX	XX	XX
	Essential information available for verification by relevant authority (e.g. competent authority, notified body)	XX		XX	XX	XX
<b>Data Gathering</b>	Relevant Variables	XX		XX	XX	XX
	Linkability (Registry with other data source):					
	Deterministic	XX		XX	XX	X
	Probabilistic					X
	Use of Controlled Vocabularies	XX		XX	XX	X
	Use of nationally/internationally harmonized minimum data model	XX		XX	X	X
<b>Data Storage</b>	Security Protection against hacking, altering, deleting or stealing data	XX		XX	XX	
<b>Methodologies Leading to Actionable Data</b>	Conduct of analyses across different types of analysis frameworks	XX		XX	XX	
	Data Interpretation	XX		XX	XX	
<b>Transparency/ Display/ Distribution</b>	Report; Key elements and frequency of reports	XX		X	X	
	Website and web-reporting	X		X	X	

ELEMENTS	REGULATORY CATEGORIES						
	Initial Approval*	Broadening Indications**	Post market study	Postmarket Surveillance	Development of OTC/PG	Device Tracking	Field Safety Corrective Actions
Governance							
Governance structure and process	XX	XX	XX	X	XX	X	X
Quality Management System							
Legal requirements for data collection/handling	XX	XX	XX	X	XX	X	X
Information on Patient Data Protection (e.g. if Exempt from consent, Opt-out, Opt-in)	XX	XX	XX	X	XX	X	X
Policy on access to data	XX	XX	XX	XX	XX	X	X
Essential information available for verification by relevant authority (e.g. competent authority, notified body)	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Data Gathering							
Relevant Variables	XX	XX	XX	XX	X	X	X
Unambiguous Device Identification (preferably internationally recognized UDI systems)	XX	XX	XX	X	X	X	X

XX; Highly Recommended, X; Recommended

1. 患者報告書情報 (Patient reported Information: PRI)や患者報告アウトカム (Patient-reported Outcomes : PRO) の医薬品安全性監視活動や症状管理での利用の種類
2. 日常臨床下でのPROデータの収集方法
  - 2.1 ePROシステムを用いたPROデータの電子的な直接収集 (eSource)
  - 2.2 ePROに関連した機能
    - リマインダー機能  
(評価日や期間をメールやテキストメッセージで伝える)
    - タイムログ機能  
(評価がなされた日時をシステム内に記録する)
    - スキップ機能  
(回答不要な設問を非表示、スキップさせる)
    - ロジカルチェック機能 (桁ずれなどの誤入力を制御)
    - 計算機能 (総合スコアなどの自動計算機能)
    - 可視化機能 (データのグラフ化)
    - アラート機能 (スコアの閾値による医療者への通知)
    - コミュニケーション機能 (メール、テキストなど用いた患者-医療者間のコミュニケーション)
  - 2.3. ePROシステムの概要と他のシステムでの連携 (電子カルテ、レジストリーシステム)
    - 電子カルテ連携
    - レジストリーシステム
    - eConsent (Virtual Trial Designに関連して)
    - Sensor Device
3. 日常臨床、日常生活でのPRO収集の種類と事例
  - 3.1. 日常臨床での症状評価
  - 3.2. レジストリー
  - 3.3 医薬品とのコンパニオンアプリ
  - 3.4. ヘルスケアアプリ
4. PROに関するガイドライン
  - 行政機関 (FDA、EMA)
  - ISOQOL
  - ISPOR
  - Clinical Path Initiative
  - PCORI
5. PROデータの収集と利用面での注意点と普及実装の課題
  - アウトカムの選定
  - ePROの仕様、回答画面の設計、規制要件
  - PROデータの欠損
  - 実施可能性の検討
  - 日常臨床のプロセスへの普及と実装
  - ケアギバーによる代理報告
  - PROデータの標準化、データベース化
  - 電子的な同意取得 (eConsentの利用)
  - 同意とデータの所有者 (オーナーシップ) 、 Data sharing
  - PROデータの信頼性保証
  - 症状モニタリングによる診療加算
  - 行政からのガイダンス

# RWDの活用のための取り組み（国内）

Electronic health records (EHRs)

Claims and billing activities

Product and disease registries

Patient-generated data

Mobile devices

病院情報システムデータ

診療報酬・調剤報酬  
明細書

疾患登録データ

電子カルテ  
データ

診断群分類  
包括評価  
(DPC)  
データ

退院時  
サマリ  
データ

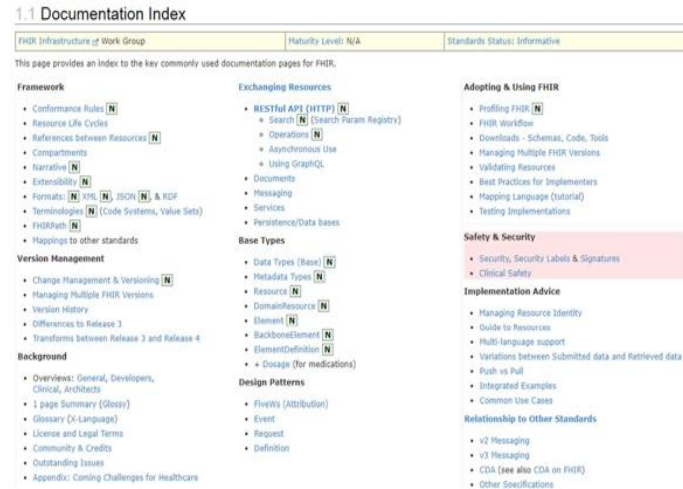
健康保険  
組合  
レセプト  
データ

患者  
レジストリ等

製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的考え方について  
(薬生薬審発 0609 第8号 薬生安発 0609 第4号 平成29年6月9日)

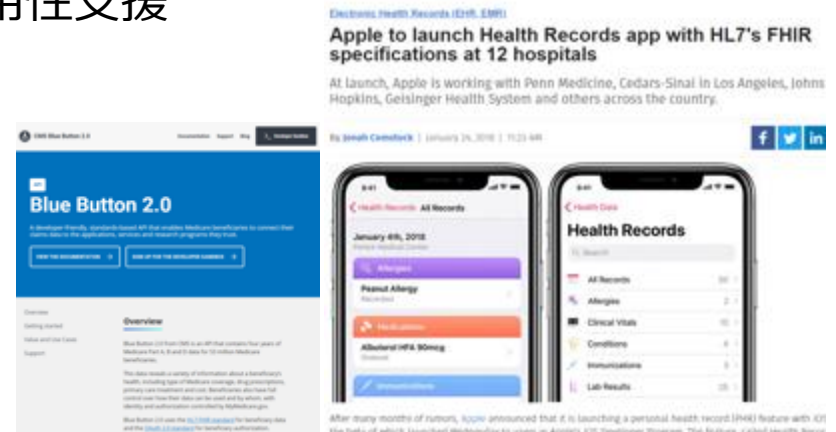


- HL7 FHIR  
Fast Healthcare Interoperability Resources
  - F - Fast (設計と導入)
  - H - Healthcare(医療)
  - I - Interoperable (相互運用性)
  - R - Resources(情報素材)



大手ITベンダによる医療情報の相互運用性支援  
HL7 FHIRの普及へ

- Amazon
- Google
- Microsoft
- Apple
- Oracle など



医療機関にSS-MIXストレージが広く普及し、診療情報交換の標準となっているが、HL7 FHIRの国内での実装に向けた取り組みが開始

	FHIRのターミノロジー標準	各国のFHIR実装におけるターミノロジー	日本の標準用語集
病名	SNOMED CT Clam(請求)の診断コード はICD-10	米:診断ICD-10・9CT(SNOMED CT含む) 英:SNOMED CT UK 豪:国独自 オランダ:SNOMED CT、ICD-10、オランダ国指定標準V&VN等	ICD-10対応標準病名マスタ ター(HS005) 標準歯科病名マスタ (HS013)
薬剤	SNOMED CT	米:RxNorm 英:SNOMED CT UK 豪:PBS Medicines Item Codes、GTIN for Medicines等 オランダ:SNOMED CT	HOTコード(HS001) レセプト電算処理システム 用コード YJコード等
検査	LOINC	米:LOINC 英:SNOMED CT UK オランダ:LOINC	臨床検査マスタ(JLAC10+診 療行為コード)(HS014)
画像	DICOM		画像検査項目コード JJ1017 (HS017)
アレルギー	SNOMED CT	米:SNOMED CT、RxNorm 英:SNOMED CT UK 豪:国独自 オランダ:SNOMED-CT	臨床検査マスタ(JLAC10)の 識別コード等
手術・処置	SNOMED CT	米:CPT(Current Procedure Terminology)、SNOMED CT 英:SNOMED-CT オランダ:SNOMED-CT	レセプト電算処理システム 用コード 外保連手術処置コード等

**Topics: Toward introduction of CDISC to clinical research and public health**

< Review >

**Clinical data standards and the new world of research science, technology, and data sources**

David R. Bobbitt<sup>1)</sup>, Bess LeRoy<sup>1)</sup>, Amy Palmer<sup>1)</sup>, Mike Hamidi<sup>1)</sup>, Rhonda Facile<sup>1)</sup>, Satoshi Ueno<sup>2)</sup>, Sam Hume<sup>1)</sup>, Peter Van Reusel<sup>1)</sup>, Jon Neville<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)

<sup>2)</sup> Center for Public Health Informatics, National Institute of Public Health (NIPH)

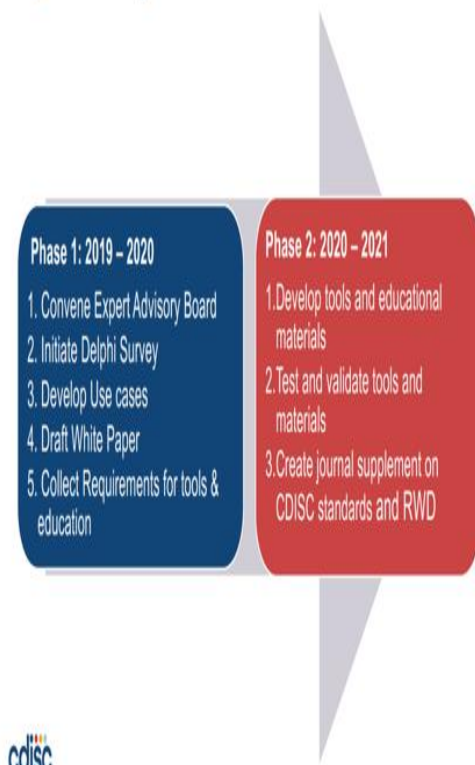
**Abstract**

More than 20 years ago, data scientists, statisticians, and researchers met to develop the data standards to facilitate the submission of clinical research results to the regulatory authorities; it is the beginning of the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC). The data to prove the safety of medicines and medical devices has wide-ranged requirements concerning the origin of data, methods of data collection, data tabulation method, consistency of contents. So CDISC has various standards such as SEND, CDASH, SDTM, ADaM, and ODM to support clinical research protocol. As a result of collaborating with other researcher groups and maintaining the standard, it has been endorsed by regulators around the world and has become the global standard for clinical research. The Pharmaceuticals and Medical Devices Integration Agency (PMDA) in Japan, and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in the United States make the obligation to the submission of clinical trial data with CDISC standards. Furthermore, in recent years, the CDISC Library in machine-readable format has been released so that the developers can automatically generate programs and data conforming to the CDISC standard, and implementation trials with CDISC Library are being conducted by volunteers of the CDISC 360 project. The scope of CDISC is extended to general clinical research now. Therapeutic Area User Guides (TAUGs) covers clinical research on tumors, vascular diseases, neurological diseases, infections etc. The National Cancer Institute (NCI), the world's largest funding agency, built the Cancer Data Research Commons (CDRC), the platform for sharing data submitted

Real Word Data (RWD) also tends to have low quality, but it is expected that quality will be improved by incorporating CDISC standards into management of these data. CDISC is taking into consideration the use of observational research.

Rhonda Facile, Satoshi Ueno, Sam Hume, Peter Van Reusel, Jon Neville. Clinical data standards and the new world of research science, technology, and data sources. J. Natl. Inst. Public Health, 68 (3) p.194-201, 2019.

**High-Level Project Plan**



**Current Status**

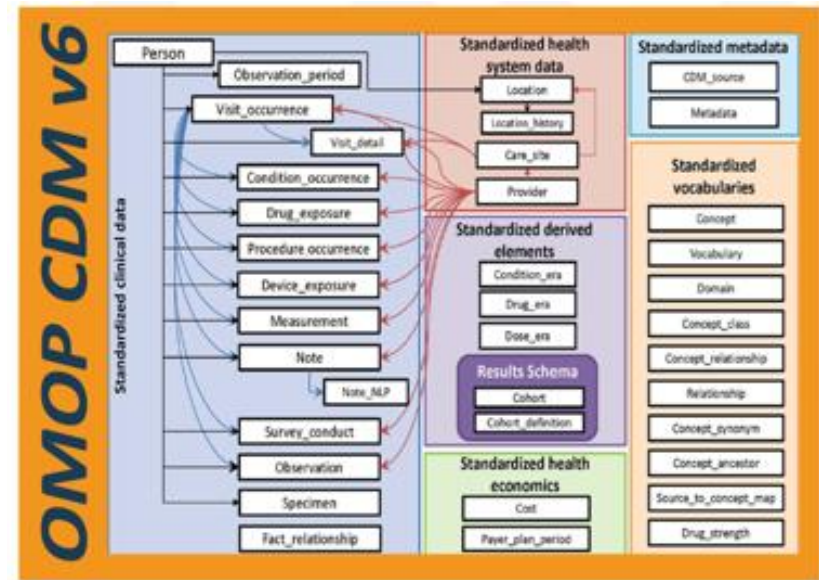


**2019年に実施されたDelphi法による調査への参加  
今後の活動にも、参画する予定**

- Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI)
- CDISC標準は、介入を伴う治験等で有用
- 観察研究向けの標準として
  - Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model: **OMOP CDM**

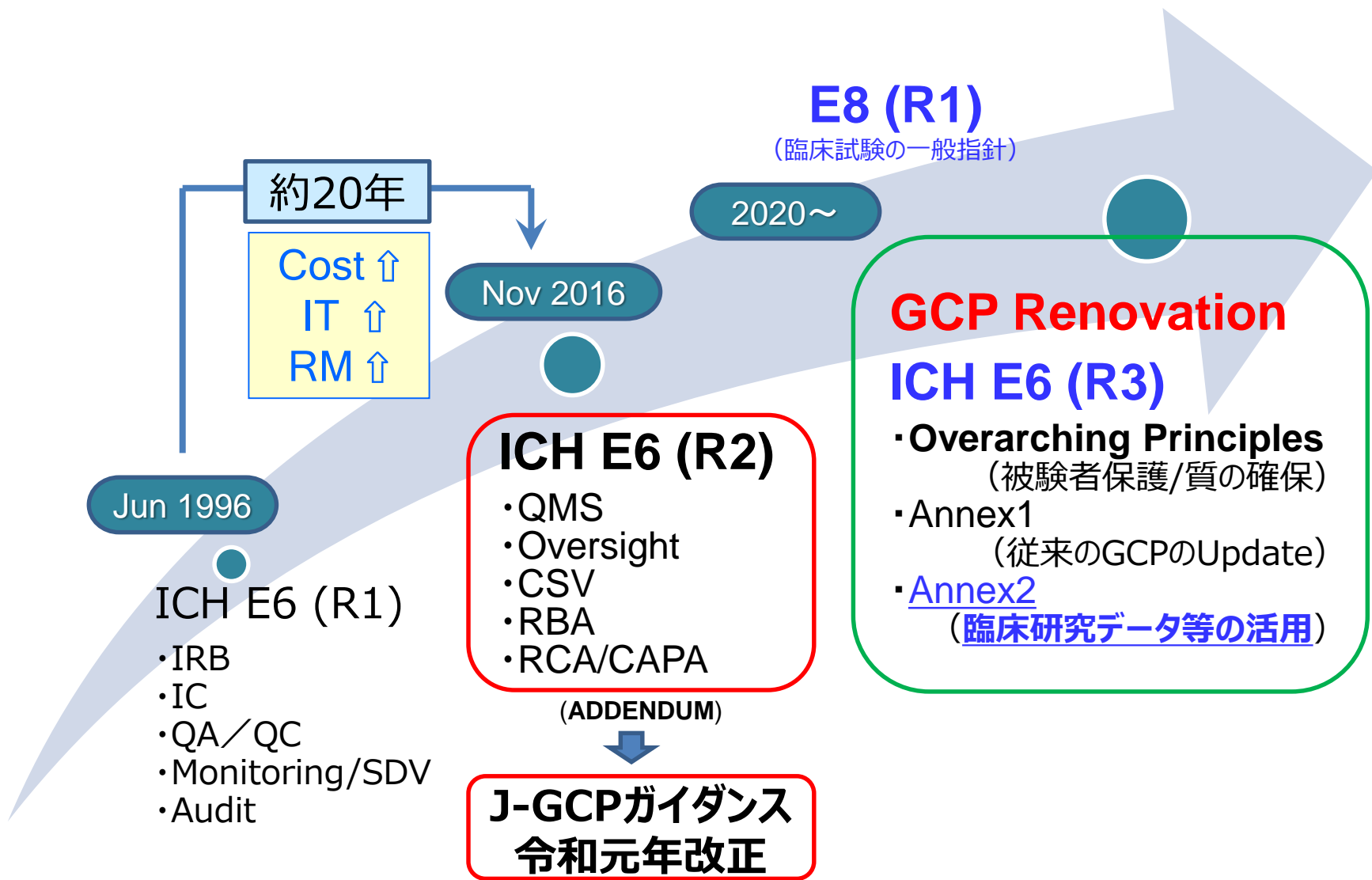
*OHDSI is a multi-stakeholder, interdisciplinary collaborative to bring out the value of health data through large-scale analytics. All our solutions are open-source.*

*OHDSI has established an international network of researchers and observational health databases with a central coordinating center housed at Columbia University.*





# ICH-E6 (R3)に向けて



The proposed rewrite will include more specific discussions and refinement to E6 principles in the context of different trial types and data sources in the annexes as described below:

- Annex 1 - Interventional clinical trials

現行のR2を置き換えるもの

This will include the use of unapproved or approved drugs in a controlled setting with prospective allocation of treatment to participants and collection of trial data. This Annex will be developed simultaneously with the principles and objectives document to ensure consistency and to provide stakeholders with a complete package that can replace E6(R2); and

追加の考慮が必要な点

- Annex 2 - Additional considerations for non-traditional interventional clinical trials

This will include designs such as pragmatic clinical trials and decentralized clinical trials, as well as those trials that incorporate real world data sources. Before the drafting of Annex 2, its scope will be further clarified, to define the nature of trials involved, in an update to this concept paper.

## ➤ 日本における規制

医薬品医療機器等法

臨床研究法

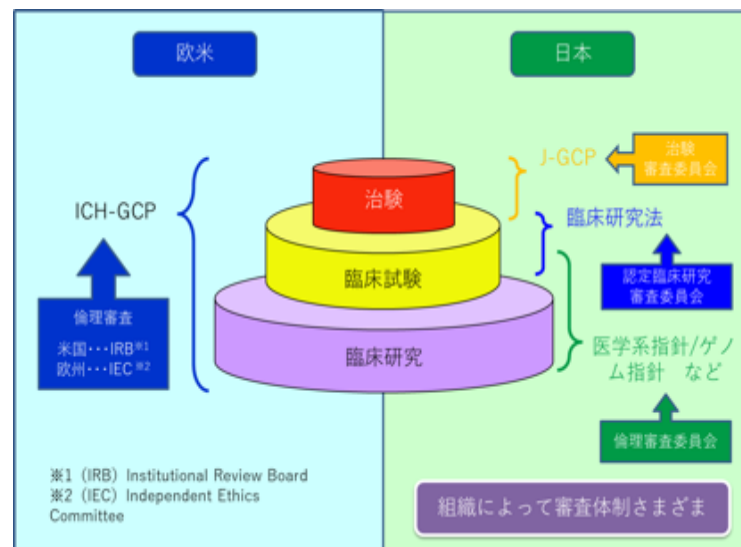
新統合指針(医学系指針、ゲノム指針)

## ➤ 臨床データの信頼性の確保、倫理面への配慮

- ① 医療機関と研究代表者(データベース保有者)との関係
- ② 研究代表者(データベース保有者)と申請者(企業等)との関係
- ③ 申請者(企業等)と薬事申請資料等との関係

“薬機法(ICH)の世界”と  
“臨床研究法”  
“新統合指針の世界”の壁  
(規制側と研究者側の壁)

企業の理解・連携  
(“企業の世界”と  
“アカデミアの世界”の壁)



## Type of Expert Working Group and Resources

The EWG will include experts from various disciplines including clinical, statistical, data science, clinical outcomes assessment, regulatory compliance, and potentially others. The group should have overlap of expertise with the experts of the E8(R1) EWG and work in close collaboration with them. The work of the group will involve engagements with a variety of stakeholders including academia and patient advocacy groups throughout the development process.

## Stakeholder Engagement



厚生労働科学特別研究事業・特別研究班

研究課題名 : ICH-GCP改定における国内  
ステークホルダーの参画のための研究

研究代表者 : 中村健一先生 (NCC)

日本では厚労省特別研究班として対応

- 厚生労働科学特別研究事業(令和2年度)
  - ICH-GCP改定における国内ステークホルダーの参画のための研究
  - 日本のステークホルダーの意見をICH-GCP改定に反映させることを目指す
    - アカデミア(臨床研究中核病院+ナショナルセンター)、患者団体
    - あくまでexternal stakeholderとしての関わり
- タスク
  - ICH-GCPのレビュー・論点抽出
  - 国内アカデミアの意見調査
  - 国内患者団体からの意見調査
  - ICH-E6(R3)WGへの提言

GCPリノベーションセミナー — ICH最新動向とICH E6(R3)概要説明 —

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0089.html>

研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに**統計学的・データ管理学**課題の検討」

Fit for Purpose/Use Data Quality and Relevance  
RWDの活用におけるRegulatory consideration  
海外調査 (EnCePP, etc.)

研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びに**データ管理学**的課題の検討」

Patient-reported Outcomes利用の現状と課題  
Patient-generated data , Mobile devices活用の規制の必要性

研究課題：「**ICH E6 及び E8ガイドラン**改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

ICH renovationの動向調査  
薬事規制と臨床研究法、新統合指針の問題  
医療機関・研究代表者・申請者の問題

研究課題：「**電子的医療情報**を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

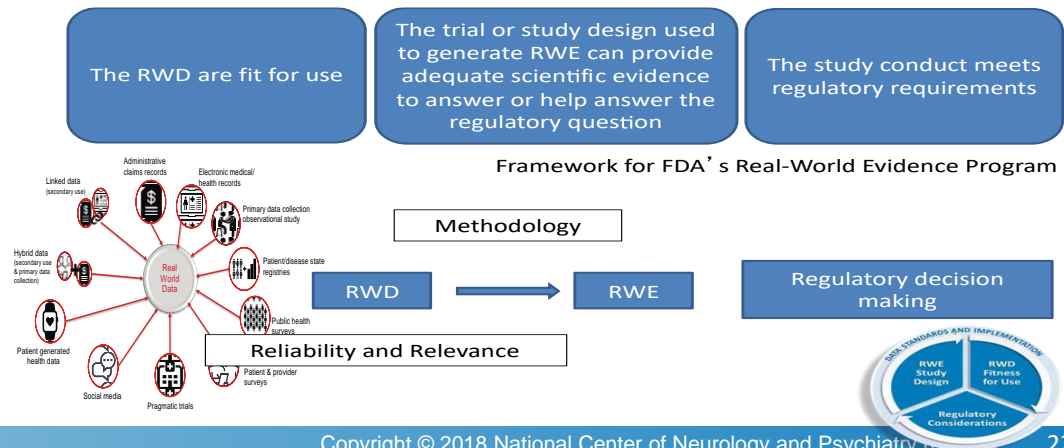
HL7-FHIRの実態調査と今後の動向報告

研究課題：「**CDISC標準**を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

CDISCからRWD活用への提言  
CDISC RWD Connectの活動への参加

# 今後に向けて

- RWEの薬事制度化での利活用促進については、国際的に活発であり国際規制調和に向けて課題整理とその対応を続ける必要がある
- RWD/RWEの定義を明確にし、論点整理を進める
- 新たな研究班において
  - 本研究班で課題・提言として挙げた点を引き続き検討
  - 幅広いステイクホルダー（産官学民）を踏まえた議論を推進
  - ICH-E6(R3)を踏まえて、Pragmatic clinical trial, decentralized clinical trialについての海外動向調査、国内における推進策について調査、国内体制に向けた提言を目指す





ご清聴ありがとうございました

NCNP