

第38回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
2025年6月28日（金） 13:00～16:35



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

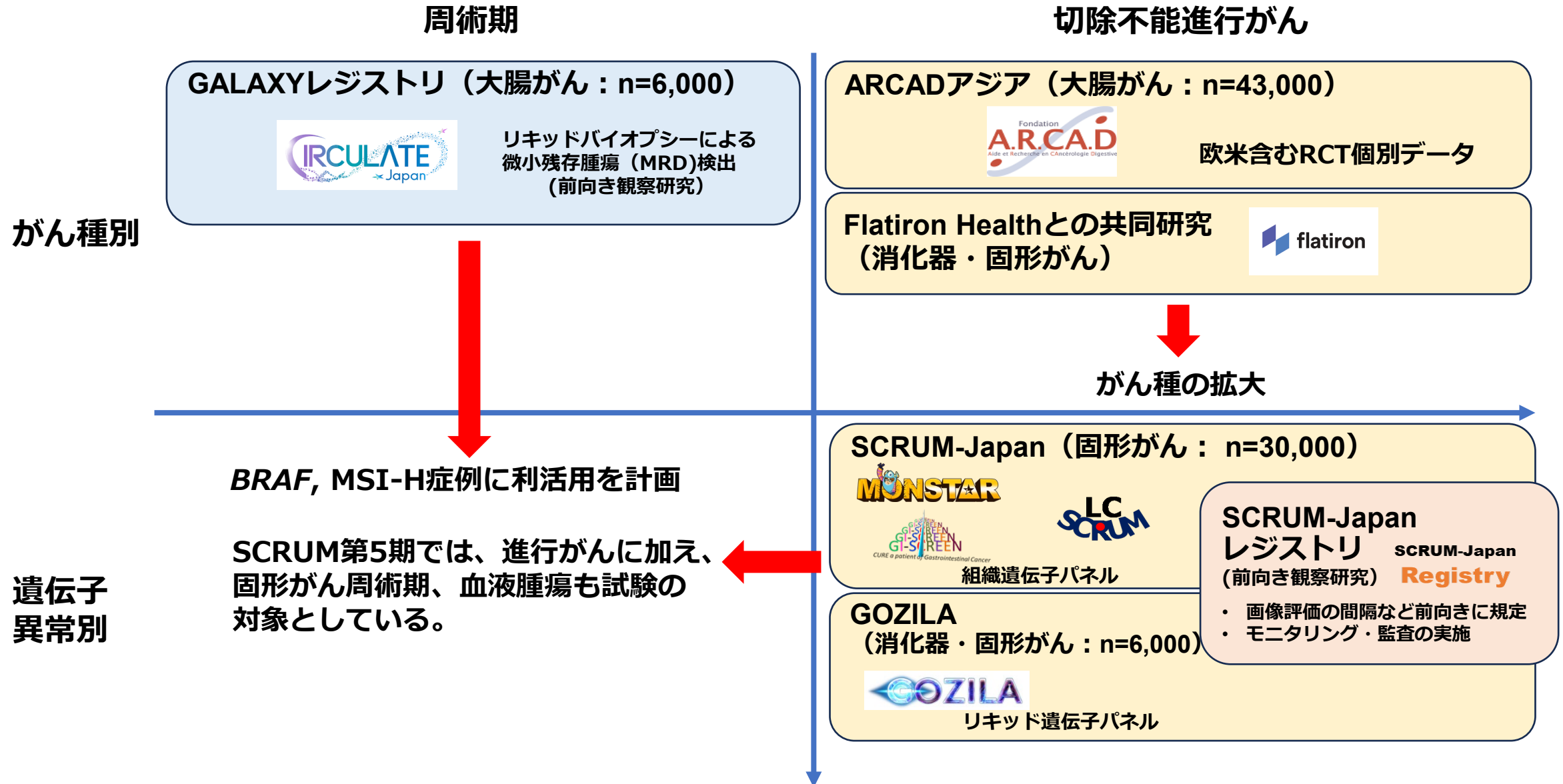


国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部
坂東 英明

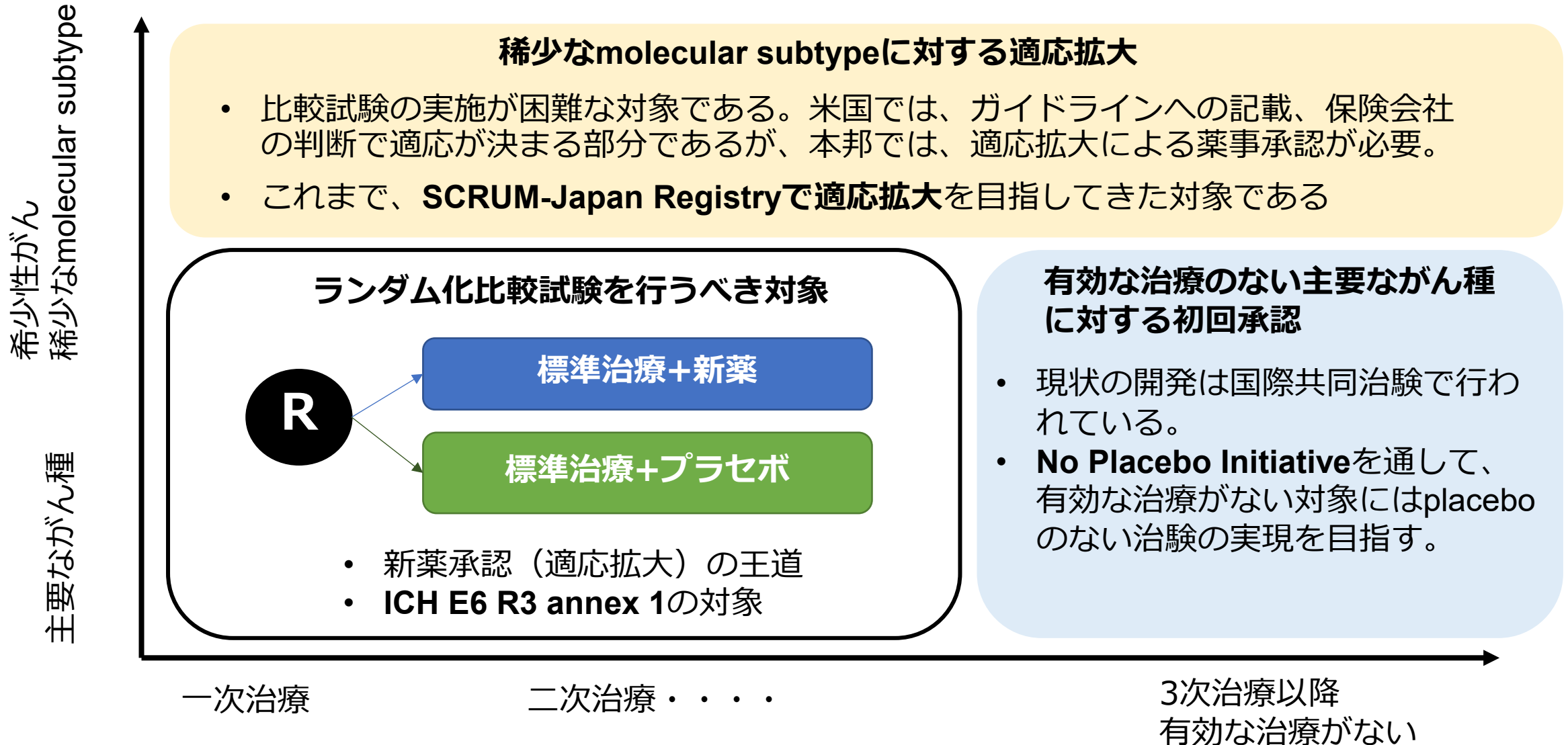


- 国立がん研究センター東病院が構築しているデータベースプロジェクトと薬事承認への活用の取り組み
- データの信頼性についての検討と将来展望

国立がん研究センター東病院が構築している データベースプロジェクトの全体像



外部対照データの利活用における2つの方向性



「希少なmolecular subtype」と「有効な治療のない主要ながん種」がRWEを活用した薬事承認の対象



- **稀少なmolecular subtypeに対する適応拡大**

比較試験の実施が困難な対象である。

米国では、ガイドラインへの記載、保険会社の判断で適応が決まる部分である（企業は薬事承認を求めない）が、本邦では、適応拡大による薬事承認が必要。

- **主要な癌種（大腸癌、乳がんなど）に対する初回承認**

現状の開発は国際共同治験で行われている。

ICH E6ガイドラインの改訂によってRWD/RWEの利活用の範囲が定まる。

SCRUM-Japan関連研究とSCRUM-Japan Registryの関係



長期観察研究

SCRUM-Japan 関連研究

GI-SCREEN NonCRC
GI-SCREEN CRC
MONSTAR SCREEN
GOZILA Study
LC-SCRUM
LC-SCRUM-Asia
LC-SCRUM-Liquid
HER2スクリーニング
HERB preSCR



データセンター業務

- データ収集
(背景情報、臨床情報)
- データクリーニング
- データ提供
etc

同意取得 登録

——— 特異的な変異が見られた症例

レジストリ

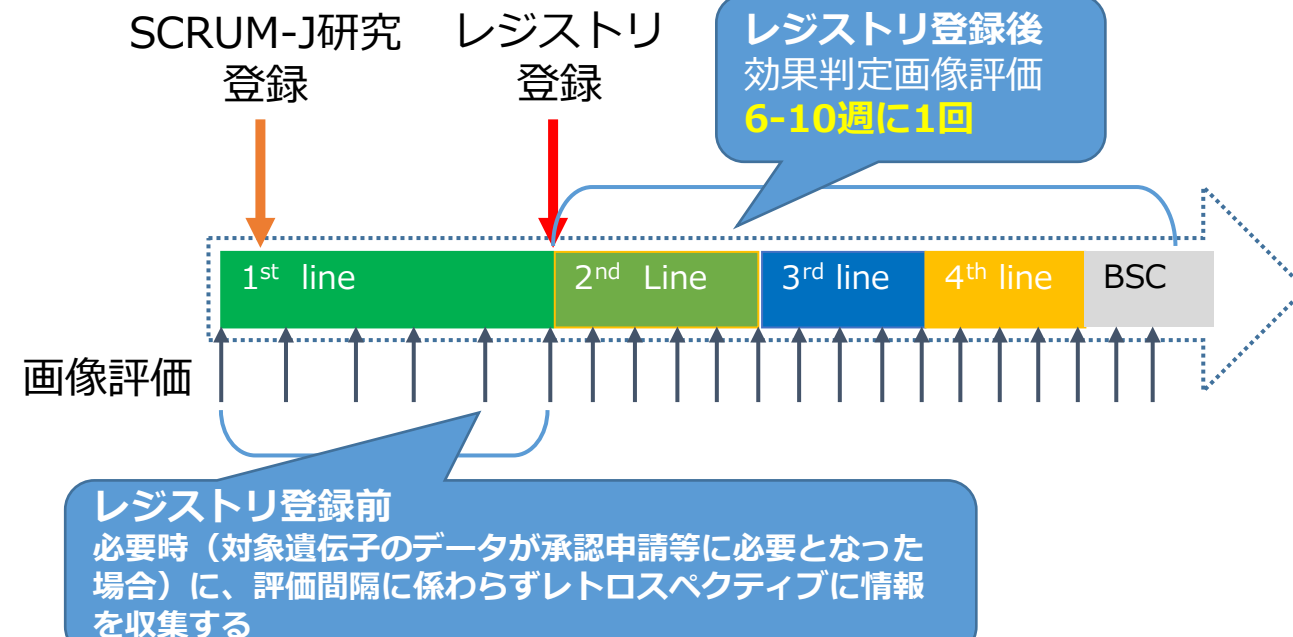
SCRUM-Japan Registry

データセンター業務

- 追加情報収集
(化学療法歴詳細、画像情報)
- データクリーニング
- モニタリング・監査
- データ提供
etc

SCRUM-Japan
Registry

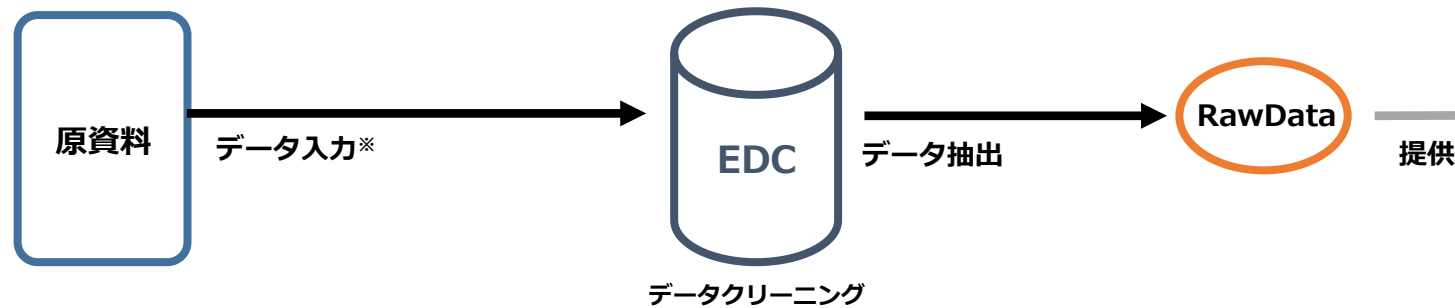
レジストリにおける画像評価のイメージ



SCRUM-Japan RegistryはSCRUM-Japan関連研究のデータを二次利用すると共に不足データを追加収集を行っている。申請資料として求められる品質にするために、モニタリング・監査を実施

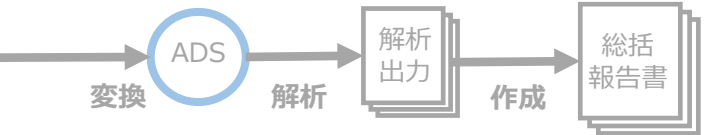


SCRUM-Japan Registry研究



利用者（企業、自ら治験を実施する者）

利用者が実施する治験

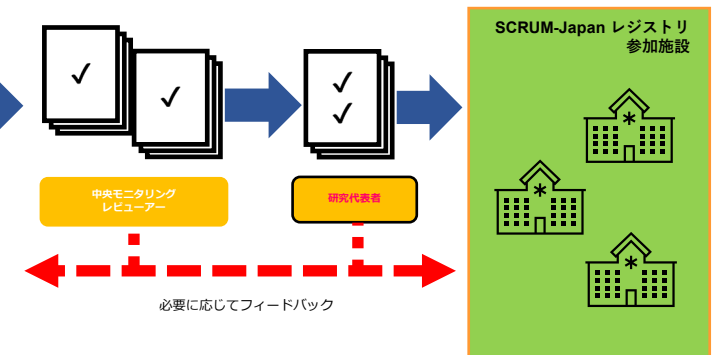
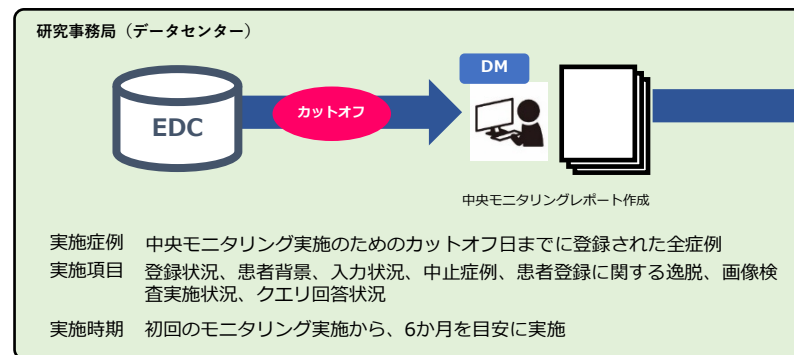


ADS作成以降の作業は利用者が実施する治験の解析担当者が実施
→SCRUM-Japan Registry研究の信頼性保証システムの対象外

- ・ オンサイトモニタリングに基づきモニターが保証

実施時期	中央モニタリング実施より3ヵ月以内
実施症例	オンサイトモニタリング対象施設においては可能な限り全症例
実施項目	IRB、研究実施体制、同意、症例データと原資料との整合性、記録の保存、画像検査、逸脱、トレーニング状況等

- ・ データクリーニングの実施
- ・ 監査の実施
- ・ 中央モニタリングの実施



オンサイト（SDV）、中央モニタリング、監査により治験の外部対象としての利活用を目指す

「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」 に対する対応



承認申請資料に利用するレジストリにおける留意点*	SCRUM-Japan Registry対応
組織体制 - 運営・管理体制の構築 - 透明性確保に関する方針 - レジストリデータの閲覧に関する方針	- 組織体制や業務割り当ての記録などの管理・作成 - 透明性確保に関する方針及びデータ閲覧に関する方針の文書作成
コンピュータシステム - コンピュータシステムの品質管理 - コンピュータシステムのセキュリティ - レジストリデータのバックアップ・リカバリー	- ベンダー評価 - User Acceptance Test手順書整備・実施記録の保存 - EDCサーバー管理状況の確認
データの品質管理 - データ収集方法 - 収集されたデータの取り扱い - モニタリング	- EDC操作マニュアルの作成 - モニタリング手順書整備・実施記録の保存 - データチェック仕様書作成
レジストリの品質保証	業務手順整備・実施記録の保存
データの抽出及びデータセットの作成	- データ抽出手順の資料作成・記録の保存 - 症例検討会の実施

* 薬生薬審発0323第2号及び薬生機審発0323第2号 令和3年3月23日「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」について
3 (2) 承認申請資料に利用するレジストリにおける留意点

SCRUM-Japanの基盤を使った医師主導治験と SCRUM Japan Registry



SCRUM-Japanの基盤を使った希少な遺伝子異常を対象とした単群の第II相試験

SCRUM Japan Registry (外部対照群として活用が計画されているもの)



がん種特異的

SCRUM-Japan
のスクリーニング基盤
組織もしくは血液検体
を用いた遺伝子検査



がん種横断

HER2 増幅 大腸癌	→	トラスツズマブ+ペルツズマブ (UMIN000027887)	↔	HER2 増幅 大腸癌
BRAF V600E変異陽性 大腸癌	→	エリ布林 (UMIN000031221)	↔	BRAF V600E変異陽性 大腸癌
BRAF non-V600E変異陽性 大腸癌	→	エンコラフェニブ + ビニメチニブ + セツキシマブ (UMIN000031857)	↔	BRAF non-V600E変異陽性 大腸癌
MET-増幅大腸癌	→	カボザンチニブ + パニツムマブ (JapicCTI-194709)	↔	MET-増幅大腸癌
RAS 野生型大腸癌	→	パニツムマブ リチャレンジ (jRCTs031190096)	↔	
HER2 増幅胆道癌	→	トラスツズマブデルクステカン (JMA-IIA00423)	↔	HER2 増幅胆道癌
TMB-H 消化器癌	→	ニボルマブ (UMIN000033560)	↔	
BRCA1/2変異陽性 消化器癌	→	ニラパリブ (jRCT2011200023)	↔	BRCA1/2変異陽性 消化器癌
FGFR遺伝子異常を認める 固形癌	→	Futibatinib (JapicCTI-194624)	↔	FGFR遺伝子異常認める固形癌
HER2増幅固形癌	→	トラスツズマブデルクステカン (JapicCTI-194707)	↔	HER2増幅固形癌
ROS1融合遺伝子固形癌	→	ブリガチニブ (JapicCTI-194851)	↔	
NFE2L2変異陽性 扁平上皮癌	→	Sapanisertib (jRCT2031220125)	↔	NFE2L2変異陽性 扁平上皮癌

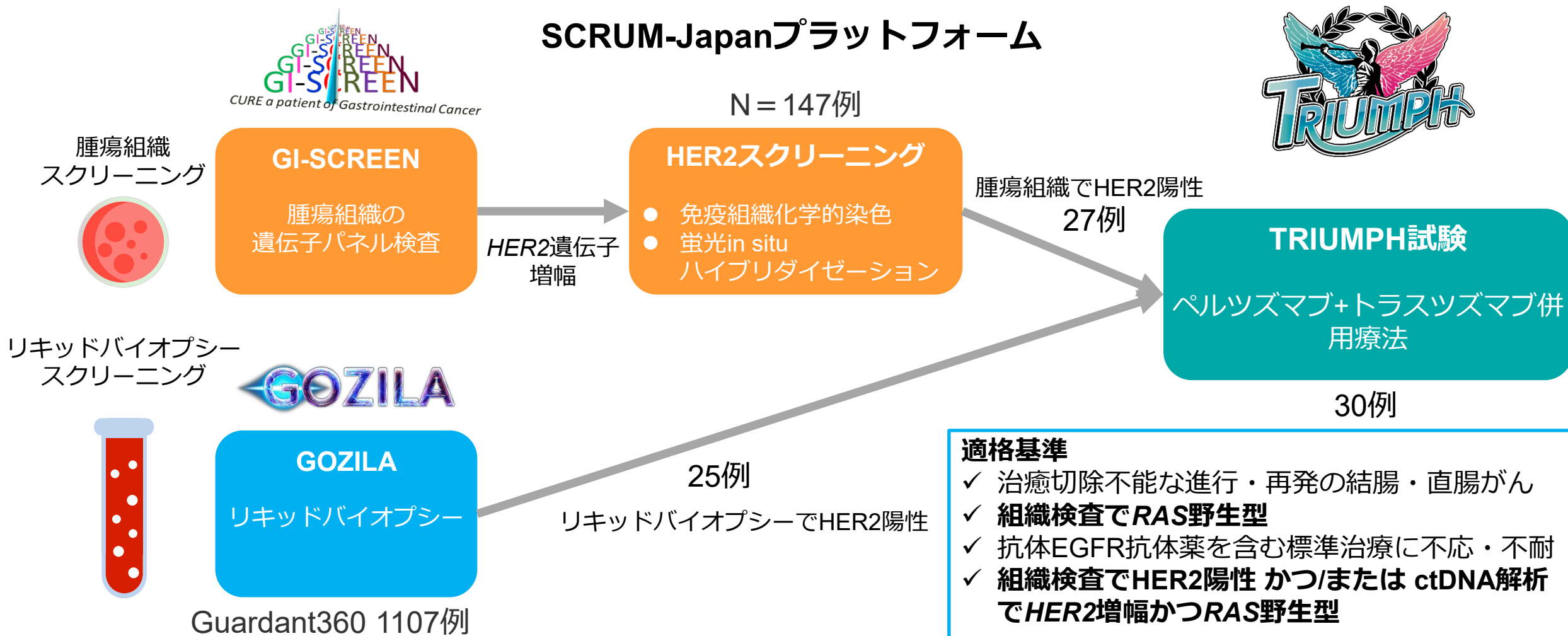
SCRUM-Japan
のスクリーニング基盤
組織もしくは血液検体
を用いた遺伝子検査



リアルワールドデータの
集積

抗がん剤における本邦初のレジストリデータを用いた承認、世界初の大腸癌における抗HER療法の承認を達成

TRIUMPH試験

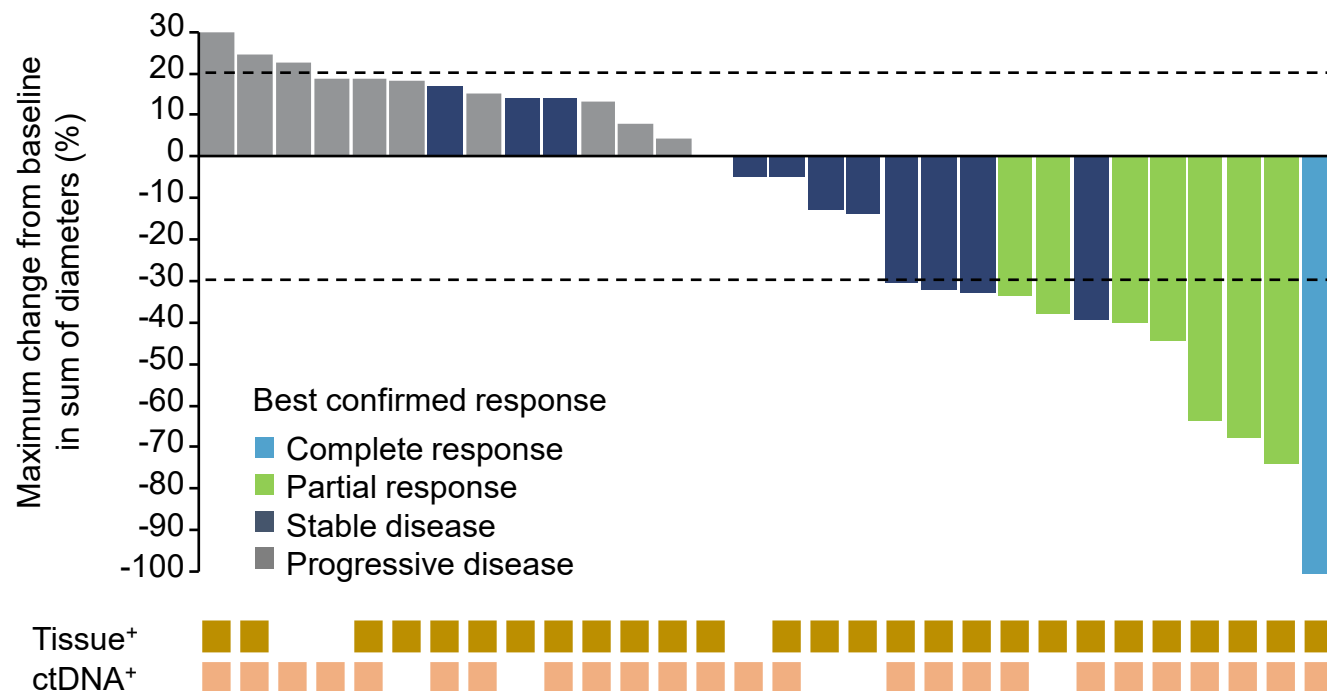


目的：化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対するパージェタ+ハーセプチン併用療法の有効性及び安全性を評価する。
対象：化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者30例

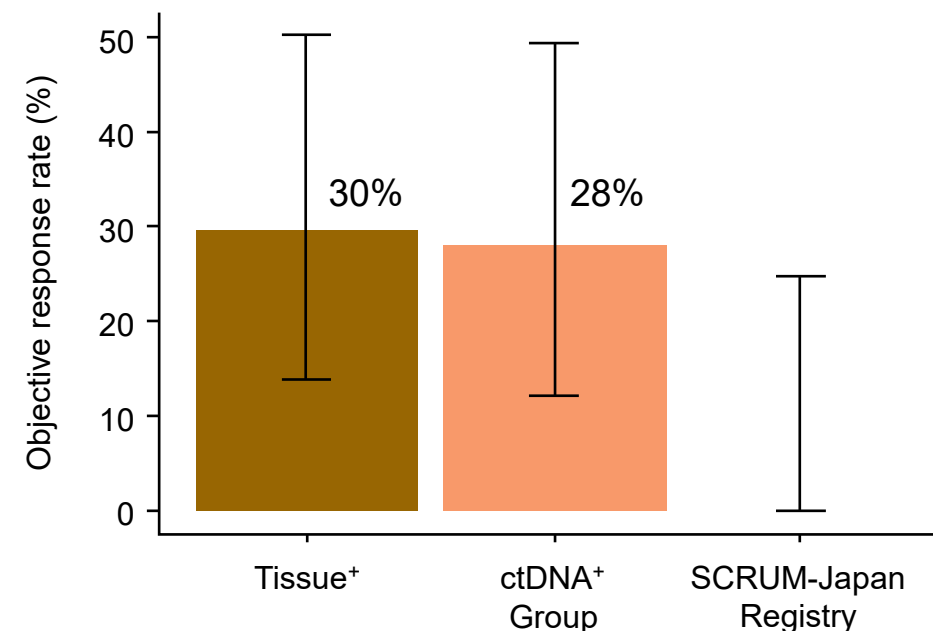
腫瘍縮小率, 奏効率



Waterfall plot showing the change in the sum of the longest diameters of lesions from the baseline to the best post-baseline investigator assessment.



ORR in tissue⁺ (n= 27), ctDNA⁺ (n= 25) and SCRUM-Japan Registry (n= 13) patients.



ペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法で良好な奏効割合



レジストリ活用相談（申請前21カ月）

- 手順書等に基づいたのSCRUM-Japan Registryの管理体制について
- 新薬承認申請時の治験対照群データとしてSCRUM-Japan Registryデータを利活用することの妥当性について

審査予定事前面談（申請前 1 か月）

- 申請後のスケジュールについて
- 調査対象について
- QAQC概略説明の要望
- データ提出にあたり必要な資料について

申請

適合性調査の事前打ち合わせ（申請後2.5カ月）

- SCRUM-Japan Registry QAQC説明を実施
- 適合性調査前の提出資料について

資料の提出

適合性調査

■ 保有者
■ 申請者



適合性調査前に提出した資料

1. 総括報告書
2. 実施計画書
3. 症例一覧又は解析用データセット
4. 解析計画書
5. QA/QC体制説明資料（レジストリからデータ抽出する過程から統計解析～総括報告書作成のフロー図、業務受託者の関与等）
6. レジストリ保有者から提供されたデータを削除、修正、加工（コード化を含む。）している場合には、手順書の名称及びその手順の概略。また、データ採否を検討している場合にはその検討結果（検討会等の議事録等）
7. データ抽出手順・抽出条件等を把握できる資料、抽出記録等
8. 調査対象となるレジストリ調査の作業経過（調査計画作成日、データ抽出日・授受日、解析計画書作成日、解析実施期間、最終報告書作成日等）をまとめた資料
9. レジストリの選定記録
10. レジストリの入力対象データを把握できる資料
11. 症例報告書

黒字：保有者が用意
青字：利用者が用意

追加説明が必要であると考える資料

1. レジストリ保有者との契約書
2. データ抽出、DM、解析、再審査申請資料作成等に係る根拠資料

レジストリデータを用いた薬事承認の実現



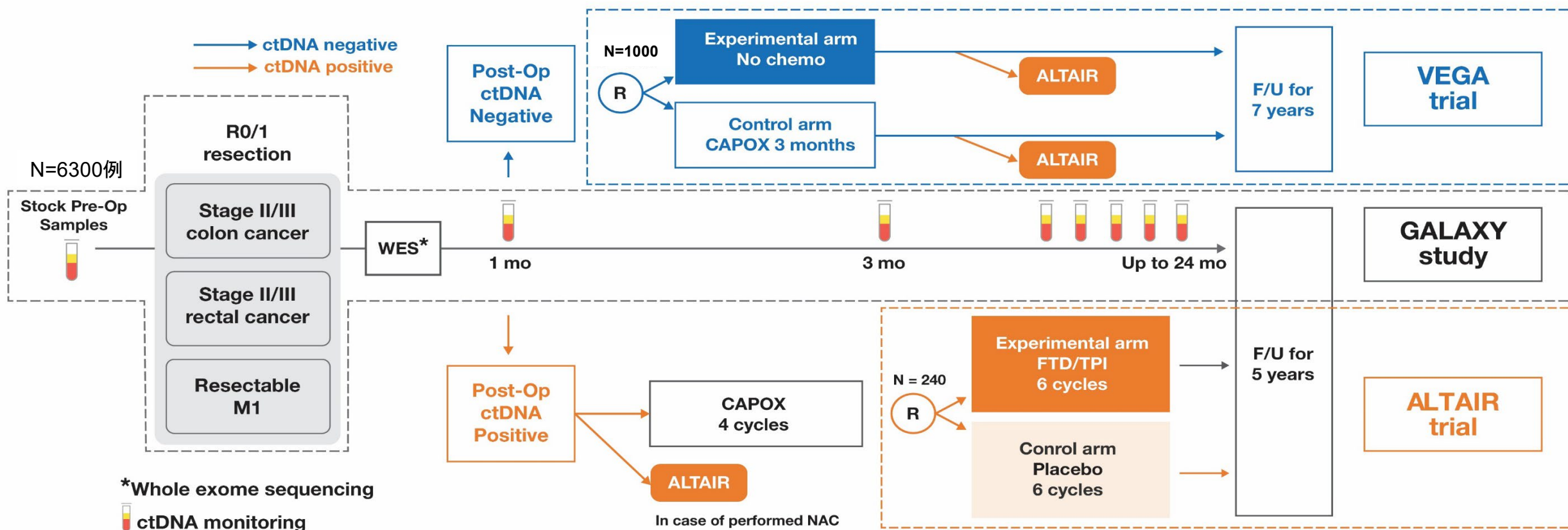
資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法用量の概略	主な評価項目
評価資料	国内	TRIUMPH	II	化学療法歴のあるHER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	トラスツズマブ/ペルツズマブ (TRA/PER) 投与群 (N=30)	TRA及びPERを3週毎に静脈内投与	安全性 有効性
					SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (評価資料) (N=6)	主治医により選択された治療	
参考資料					SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (参考資料) (N=14)		
	海外	PER001JP	非介入	化学療法歴のあるHER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ①MyPathway 試験に登録され、TRA/PER 投与を受けた患者 ② Flatiron 社及びFoundation Medicine 社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた患者	合計 N=75 ① N=57 ② N=18	①TRA及びPERを3週毎に静脈内投与 ②主治医により選択された治療	有効性
		SG42530	非介入	Flatiron 社及びFoundation Medicine社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ①HER2 陽性の患者 ②HER2 陰性の患者	合計 N=576 ① N=63 ② N=513	主治医により選択された治療	有効性

抗がん剤における本邦初のレジストリデータを用いた承認、世界初の大腸癌における抗HER療法の承認
評価資料として扱われたのは、治験データとSCRUM-Japan Registryのデータのみ

CIRCULATE-Japan

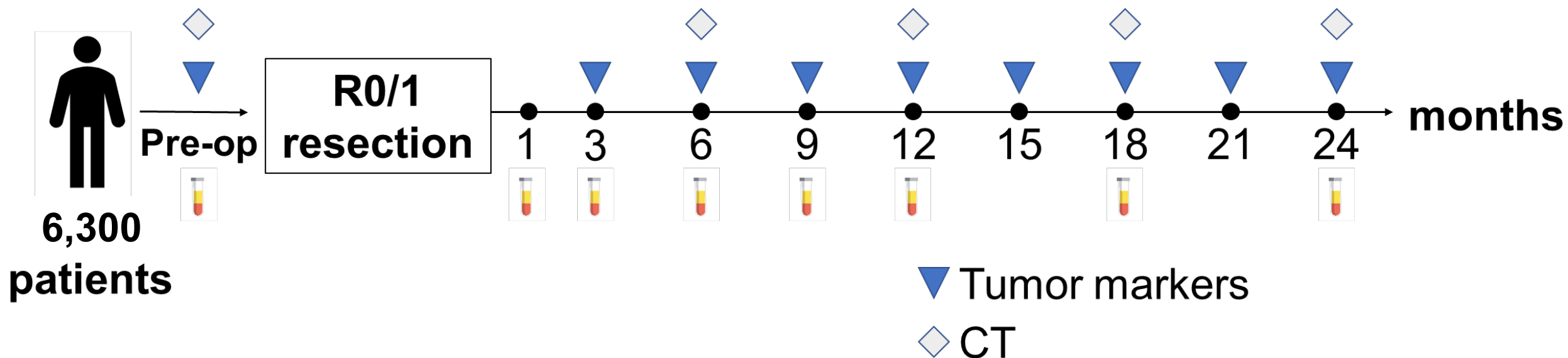


規制対応レジストリであるGALAXY試験を活用した治験対照群データの作成



CIRCULATE-Japanのレジストリ研究であるGALAXY試験から
切除可能転移を有するBRAF V600E変異大腸がんおよび切除可能dMMR直腸がん
の臨床データを抽出して擬似的な対照群を作成

GALAXY trial study Schema



- A : 切除可能 Stage II/III 結腸癌
- B : 切除可能 Stage II/III 直腸癌
- C : 切除可能 Stage IV または再発結腸直腸癌
- D : 非治癒因子を有する局所切除の pT1結腸・直腸がん
- E : 治癒切除後 Stage IIB/III 結腸直腸癌

TM/CT評価日はプロトコルに規定

TM : 96週までは12週毎、96週以降、3年までは3か月毎に行う。
3年以降は6か月毎に行う。

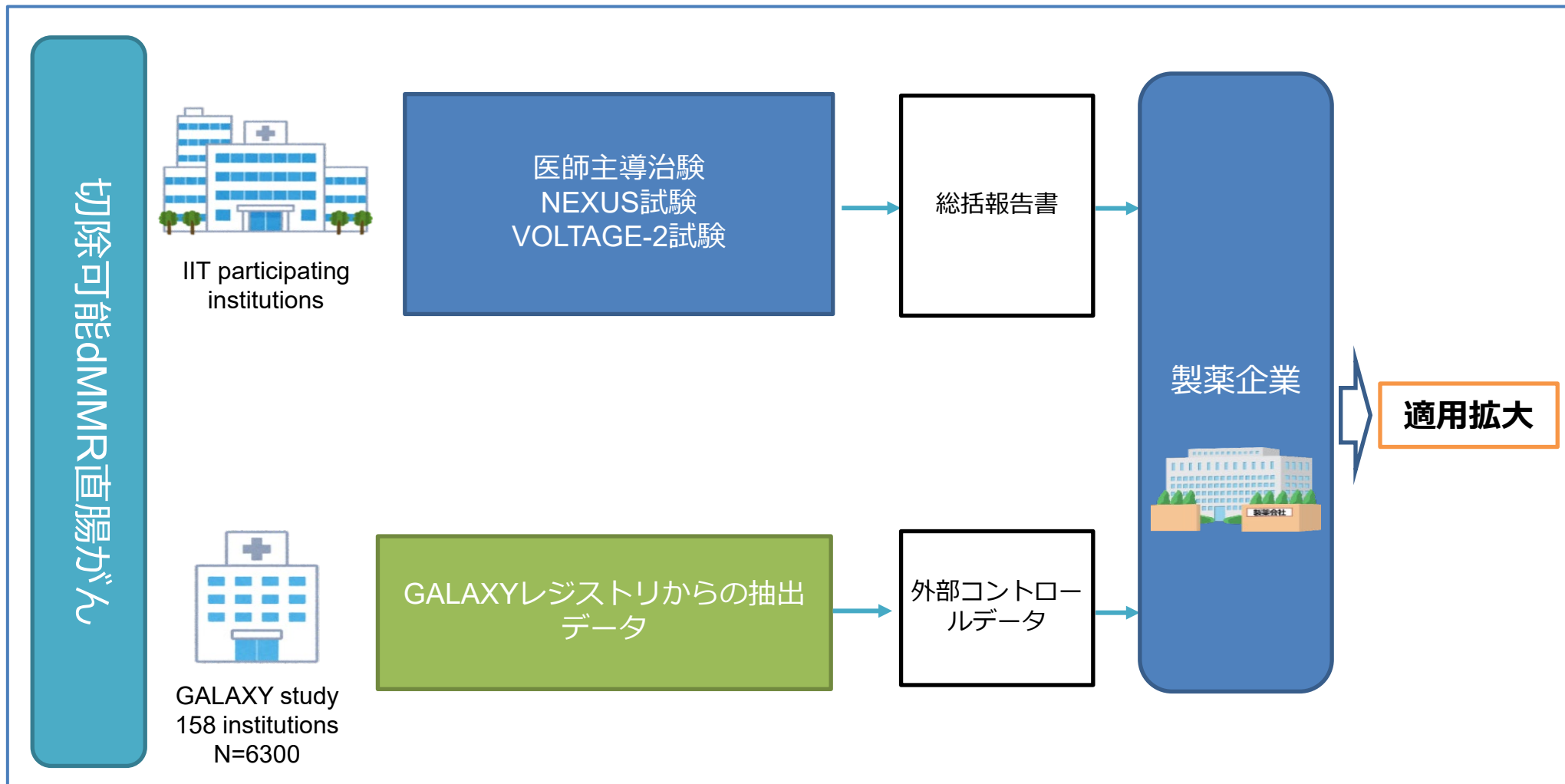
CT : 96週までは24週毎に行う。96週以降は原則6か月毎に行う。
(大腸癌治療ガイドラインに従い、StageIIの症例では3年以降のCTを12か月毎でも許容する)

・ 周術期合併症 (Clavien Dindo Grade2以上) についても臨床経過情報の一部として収集します。

NEXUS試験・VOLTAGE-2試験における、薬事承認戦略の概要

NEXUS試験：切除可能転移を有するBRAF V600E変異大腸がんに対するエンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブの有効性、安全性を見る医師主導治験

VOLTAGE-2試験：切除可能dMMR直腸がんに対するニボルマブの有効性、手術回避、安全性を見る医師主導治験



レジストリデータの利活用の現状



SCRUM-Japan Registry*

提供実績	試験名	使用目的
	TRIUMPH試験 (EPOC1602, HER2陽性大腸癌)	承認申請 (評価資料)
	BRAVERY試験 (EPOC1701, BRAF V600E変異大腸癌)	論文化
	HERB試験 (HER2陽性胆道癌)	論文化 (承認申請への活用を検討中)
提供予定	企業治験 (Exon20 ins 非小細胞肺癌)	承認申請 (参考資料?)
	HELARD試験 (EPOC1806, HER2陽性固形癌)	承認申請
	BIGBANG試験 (EPOC1703, BRAF non-V600E変異大腸癌)	論文化
	TIFFANY試験 (EPOC1805, FGFR変異・増幅固形癌)	承認申請
	企業治験 (confidential) NEW!	承認申請 (参考資料?)

GALAXY Registry

提供予定	試験名	使用目的
	NEXUS試験 (EPOC2101, BRAF V600E変異大腸癌)	承認申請
	VOLTAGE-2試験 (EPOC2201, MSI-H直腸癌)	承認申請
	企業治験 (confidential) NEW!	承認申請 (評価資料? 参考資料?)



- **稀少なmolecular subtypeに対する適応拡大**

比較試験の実施が困難な対象である。

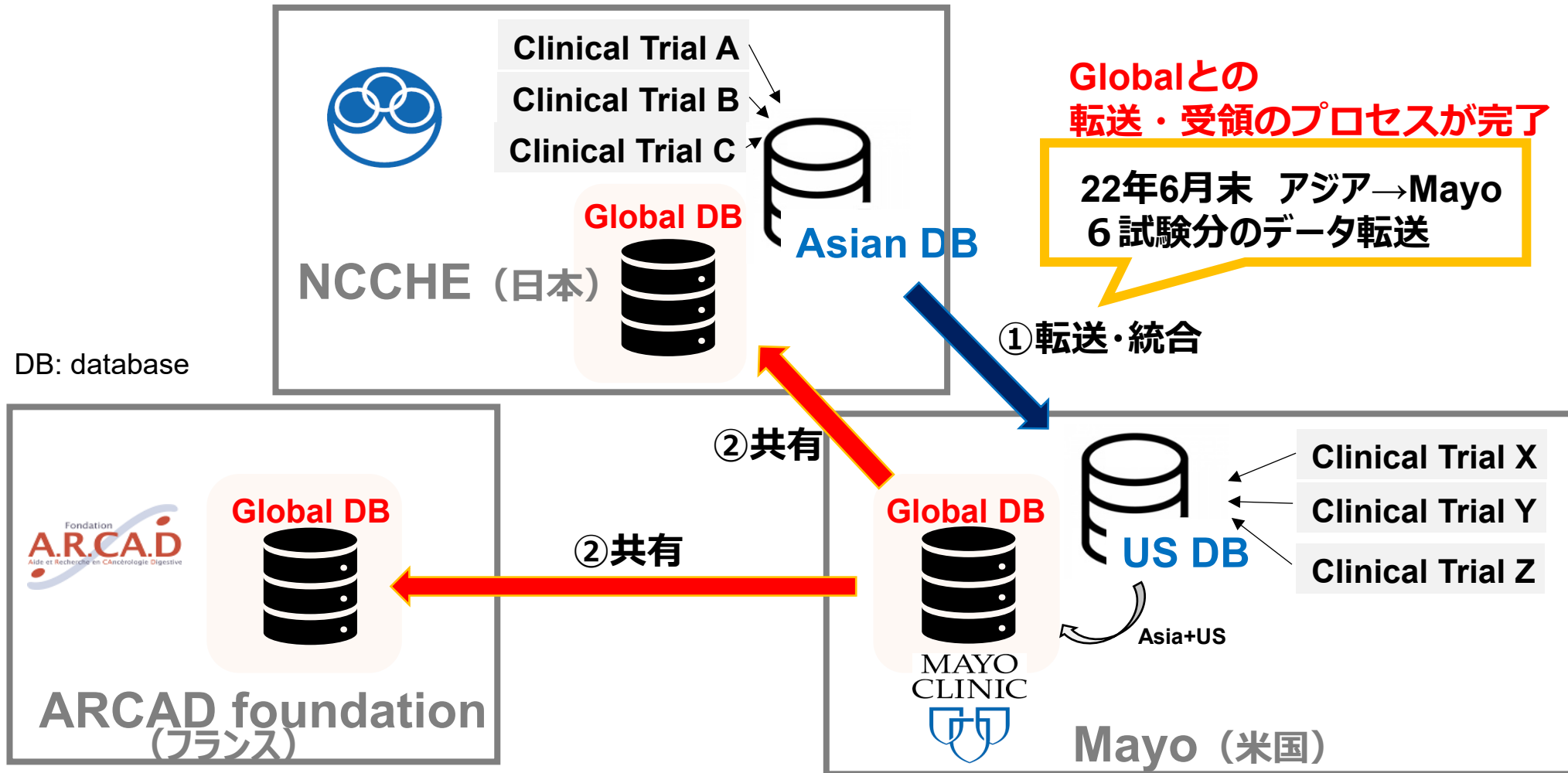
米国では、ガイドラインへの記載、保険会社の判断で適応が決まる部分である（企業は薬事承認を求めない）が、本邦では、適応拡大による薬事承認が必要。

- **主要な癌種（大腸癌、乳がんなど）に対する初回承認**

現状の開発は国際共同治験で行われている。

ICH E6ガイドラインの改訂によってRWD/RWEの利活用の範囲が定まる。

ARCAD Globalデータベースプロジェクト

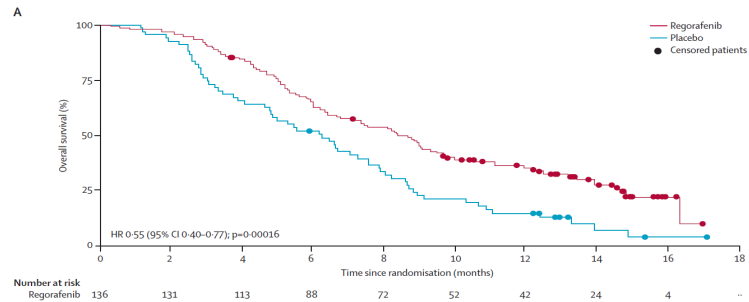


63試験約45,225例の治験・臨床試験データを共有 (2023年9月時点)

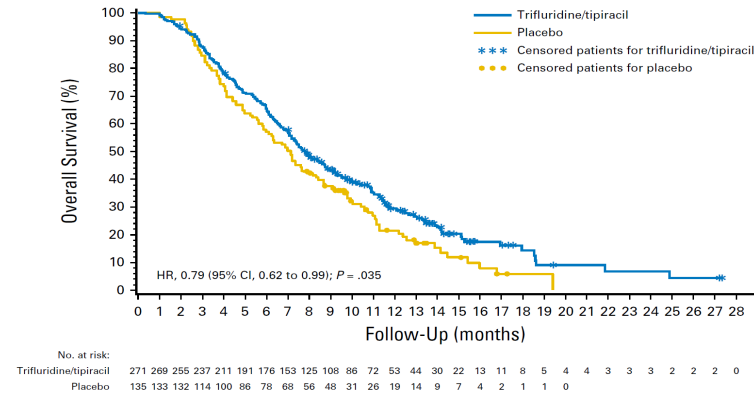
ARCADにおけるプラセボデータ



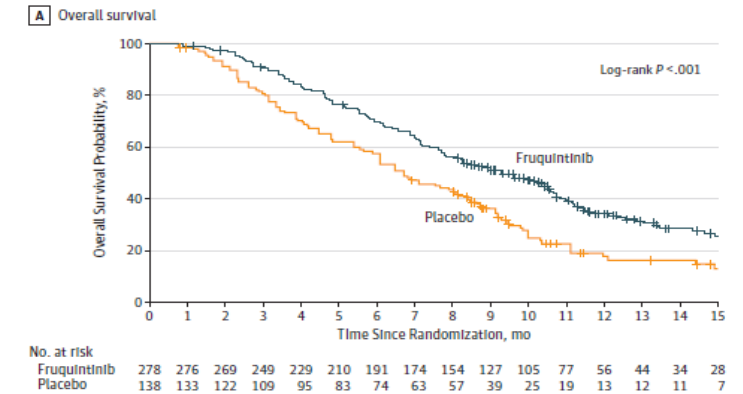
CONCUR (Regorafenib)



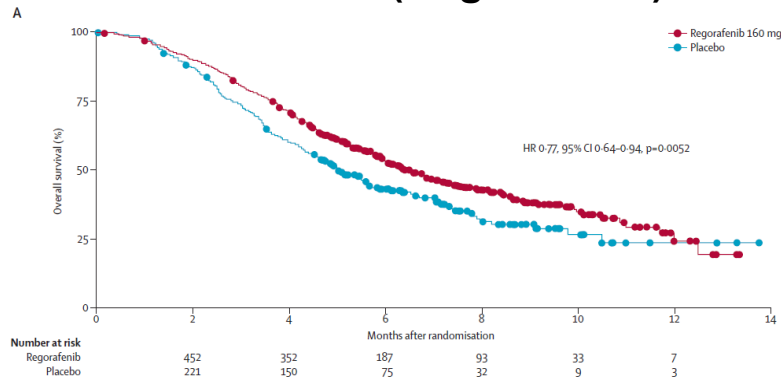
TERRA (TAS-102)



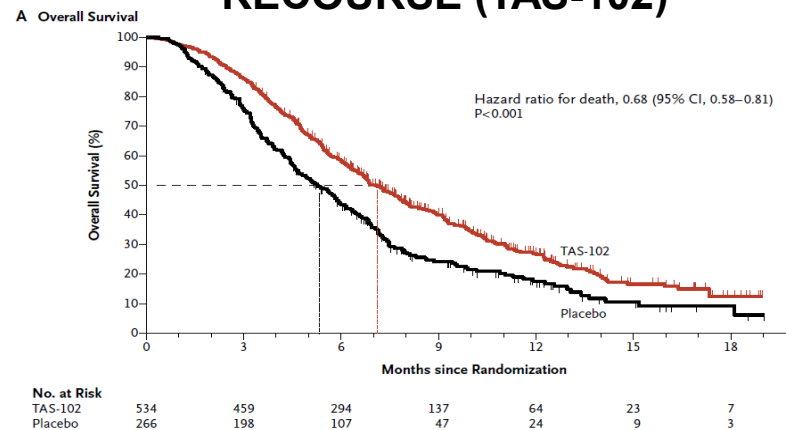
FRESCO (Fruquintinib)



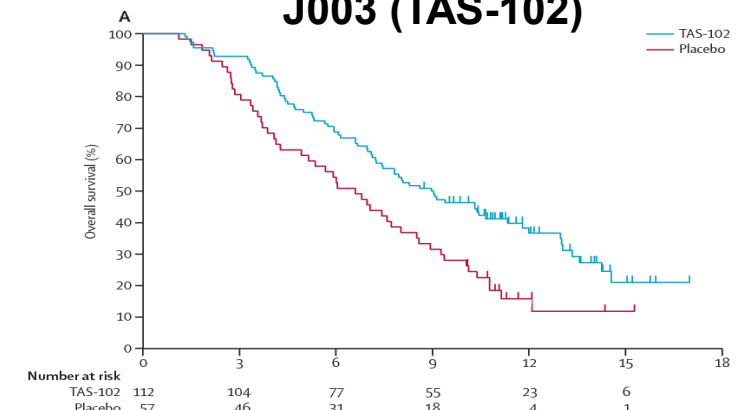
CORRECT (Regorafenib)



RECOURSE (TAS-102)



J003 (TAS-102)



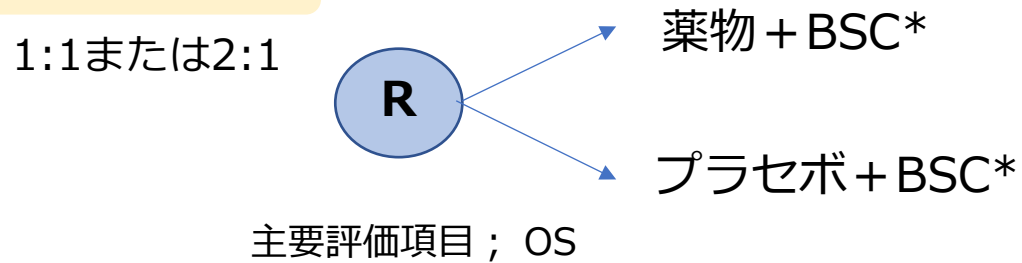
Li J *et al.*, Lancet Oncol 2015; Xu J *et al.*, JCO 2017; Li J *et al.*, JAMA 2018;
Grothey A *et al.*, Lancet 2013; Mayer RJ *et al.*, N Engl J Med 2015; Yoshino T *et al.*, Lancet Oncol 2012.

プラセボ群の生存曲線は試験間で類似している⇒外部対照群としての利活用



‘No Placebo’ Initiative

■ 従来の方法



*BSC; Best Supportive Care

プラセボを使用するメリットとデメリット（FDAガイダンスより）

メリット

- ・ 有効性を客観的に評価可能
- ・ 確実にな有効性と安全性を測定可能
- ・ 効率性が高い
- ・ 被験者と治験責任医師のバイアスを最小化

デメリット

- ・ 倫理的配慮
- ・ 患者および医師の実務上の懸念事項
- ・ 一般化可能性
- ・ 比較情報なし

■ No Placebo Initiativeのスキーム

ARCADプロジェクトにおける
プラセボ症例データ



Asian DB

格納予定
約400例+α



Global DB

現在保有+格納予定
約1,000例+α

約1,600例
プラセボデータ



常に更新される
大腸がん
ヒストリカルコントロール

Globalとの連携により
ARCADポリシーペーパーを作成

- ・ 各パラメーター※の閾値を設定
- ・ 国際的有名学術誌等での掲載

協調

FDA・EMA（海外規制当局）
ASCO・ESMO（国際学会）

※奏効率、病勢制御割合、奏効期間、
全生存期間、無増悪生存期間など

背景マッチングを行い
抽出したデータ

製薬企業

新薬
単群試験

- ・ ARCADグループによる分析、承認申請活用
- ・ さらなる適応拡大を行う場合はランダム化試験を実施

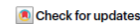
提案する方法論について



Correspondence

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02488-0>

A synthetic control arm for refractory metastatic colorectal cancer: the no placebo initiative



Randomized placebo-controlled trials are the preferred design for clinical development. For trials of refractory cancers without any treatment options, all patients usually receive best supportive care – with one standard arm receiving a placebo and the experimental arm receiving a new treatment (single or combination drugs). Randomized clinical trials provide the best evidence for the effects of a new treatment as randomization reduces bias and provides a rigorous tool to examine cause-and-effect relationships between interventions and outcomes. This is commonly required for drug approval by regulatory agencies. However, in the field of oncology, use of a placebo may present practical and ethical concerns for both enrolled patients and the treating physicians, such as the difficulty for physicians to obtain informed consent for a patient to spend time without treatment with active drugs. For the sponsors, the inclusion of a placebo group adds extra costs and requires more participants, leading to longer enrollment periods¹.

The analysis and research in metastatic colorectal cancer (mCRC) of the ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive) Foundation is an international collaboration of CRC specialists. The CRC ARCAD global database

project has been developed as a historical individual participant data database, including data from more than 43,488 patients and 59 studies worldwide, and is still growing. These trials were sponsored by industry, governments or academic groups with high-quality clinical data and will allow use of individual participant data from 1,673 patients treated with placebo plus best supportive care in a salvage-line setting for refractory mCRC. This can be used as a synthetic control arm, from pooled placebo data, for clinical trials.

Past randomized placebo-controlled clinical trials in refractory mCRC have indicated consistent estimates of overall survival (OS), progression-free survival, overall response rate and disease control rate of 5–7 months, 1–2 months, 0% and 10–20%, respectively, in patients who received a placebo^{2–10} (Table 1). Although these trials were carried out at different times and by different groups, the similar results are largely due to the late stage of disease in all enrolled patients. This consistency supports the use of synthetic control arms to be compared with the efficacies of single-arm clinical trials. Removal of the placebo group would benefit patients with mCRC as all study participants could benefit from a new treatment. In addition, the proposed design may reduce the costs for drug development in

this disease due to the reduced sample size and enrollment period and likely accelerated regulatory approval.

The synthetic control arm will need proper adjustment for underlying confounding factors and standardizing analysis methodology, such as a propensity score-based analysis. The number of participants with rare genomic alterations are expected to be small, leading to the difficulty of sufficient sample size for randomized clinical trials. For microsatellite instability-high mCRC, the first indications of immune checkpoint inhibitors were obtained from single-arm trials. It may be possible to provide further efficacy evaluation by comparing outcomes in patients that are enrolled in these new single-arm trials to synthetic control arms from pooled placebo data.

We are now planning a three-step analysis for a no-placebo initiative, where a synthetic control arm will be used in clinical trials of patients with refractory mCRC. As a first step, participants enrolled in trials with placebo arms will be selected from the ARCAD database based on the compatibility of patient demographics, as well as key clinical and pathological characteristics, compared to the new trial. These data will form the overall synthetic control arm. In the second step, patients in the top percentile for OS will be extracted from

Table 1 | Efficacy for placebo arms in the salvage-line setting across refractory mCRC trials

Trial	Drug	Registration period	No. of placebo patients	Median OS (months; 95% CI)	Median PFS: local (months; 95% CI)	Median PFS: central (months; 95% CI)	ORR (%)	DCR (%)
CORRECT ²	Regorafenib	30/04/2010–22/05/2011	255	5.0; 4.5–6.0	1.7; 1.7–1.8	ND	0.4	15
RECOURSE ³	TAS-102	17/06/2012–08/10/2013	265	5.3; 4.6–6.0	1.7; 1.7–1.8	ND	0.4	16
LUME-Colon 1 ⁴	Nintedanib	14/10/2014–18/01/2016	382	6.0; 5.2–7.0	1.4; 1.4–1.4	1.4; 1.4–1.4	0	11
NOIC CO-23 ⁵	Nabpaucasin	15/04/2013–23/05/2014	144	4.8; 4.0–5.3	1.8; 1.7–1.8	ND	0	14
FRESCO ⁶	Fruquintinib	12/2014–05/2016	138	6.6; 5.9–8.1	1.8; 1.8–1.8	ND	0	12.3
TERRA ⁷	TAS-102	16/10/2013–15/06/2015	135	7.1; 5.9–8.2	1.8; 1.7–1.8	ND	0	14.6
CONCUR ⁸	Regorafenib	29/04/2012–06/02/2013	68	6.3; 4.8–7.6	1.7; 1.6–1.8	ND	0	7
JOO3 ⁹	TAS-102	25/04/2009–12/04/2010	57	6.6; 4.9–8.0	1.0; 1.0–1.0	1.0; 1.0–1.0	0	14
FRESCO-2 ¹⁰	Fruquintinib	09/2020–12/2022	230	4.8; 4.0–5.8	1.8; 1.8–1.9	ND	0	16.1

CI, confidence interval; DCR, disease control rate; ND, not determined; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival.

nature medicine

nature medicine



Title

A synthetic control arm for refractory metastatic colorectal cancer: the no placebo initiative

Journal

Nature Medicine

DOI

10.1038/s41591-023-02488-0

[View and download PDF](#)



Please don't share this link with others, as the number of downloads is limited.

Nature Medicine Correspondenceに Publicationされました！

Yoshino T. et al., *Nature medicine* 2023



- 国立がん研究センター東病院が構築しているデータベースプロジェクトと薬事承認への活用の取り組み
- データの信頼性についての検討と将来展望



・ 目的

薬事承認申請可能なデータに適した質（適合性）や信頼性を明らかにするために、これまで薬事承認に用いたデータベースとそれ以外の合計4つのデータベースの「適合性（妥当性）」と「信頼性」を明らかにして、RWDの薬事申請可能範囲を決定する。

① 適合性に関する検討

- ・ 外部コントロールとして適切な対照群であるか否かの検討（欠測値の状況、背景因子がそろっているか等）
- ・ アウトカム指標となる奏効率 (ORR)、生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS)等のデータが取得可能かの検討（画像評価間隔の実態とアウトカムに与える影響の評価）

② 信頼性に関する検討

- ・ 各DB群におけるモニタリング・SDV・監査の実施状況およびSOP作成状況
- ・ 上記の時代的变化と欠測値の発生率



データの「適合性 (妥当性)」

- ・ データが薬事申請時の外部対照として利用可能であるか（利用目的に適合しているか）。

データの「信頼性」

- ・ 適切な手順でデータが集められているか。

高い
可能性

ARCADデータベースプロジェクト
(N=約40000例)



SCRUM-Japan Registry
(N=450例)
SCRUM-Japan
Registry

薬事承認に利活用されたデータ

SCRUM-Japan関連研究
(N=約30000例)



電子カルテから後ろ向きに
抽出したリアルワールドデータ
(Flatiron health社のデータなど)



データのSDTM形式での統合を実施。
本研究内でデータ間の比較・統計学的解析を実施しています。

対象とした4つのデータベースの内容



	ARCADデータベース	SCRUM-Japan Registry	SCRUM-Japan観察研究	電子カルテデータ (Flatiron Healthデータ)
信頼性担保の方法	- 薬事承認その他のために行われた前向きランダム化試験のデータ - オンサイト・セントラルモニタリングが行われ、SDV・監査がすでに行われたデータ	- 前向きに有効性のデータを収集（薬事申請を想定） - 薬事承認に利活用時は、オンサイト・セントラルモニタリング、データクリーニングが行われ、SDV・監査を実施	- 観察研究として実施。（薬事申請利活用は想定していない） 1年に1回、データ入力依頼とデータクリーニングを実施。	- 通常診療電子カルテデータからの収集。 - アブストラクターが随時データクリーニング。先行研究での記述統計や他ソースとのベンチマークとの比較を実施し信頼性を担保
有効性の評価	- 各試験は前向きのランダム化比較試験として実施されており、画像評価も6-8週毎に評価 - RECIST criteriaなどを用いた有効性評価が行われており、IPDレベルでのRR, PFS, OSなどの有効性評価が可能。	- 前向きの観察研究として行われており、画像評価は8週±2週で実施 - RECIST criteriaを用いた有効性評価が行われており、RR, PFS, OSなどの有効性評価が可能。	- 観察研究として実施され、画像評価は実地診療の中で、担当医が判断して実施 - RECIST criteriaを用いた有効性評価は行われていない。PFS, OSなどの評価は可能。	- 実地診療で行われた診療録のデータを収集しており、画像評価なども担当医の判断で実施 - RECIST criteriaを用いた有効性評価は行われていない。OS, TTD, RR, PFSは評価可能

データの信頼性：SCRUM-Japan RegistryとSCRUM-Japan観察研究の比較



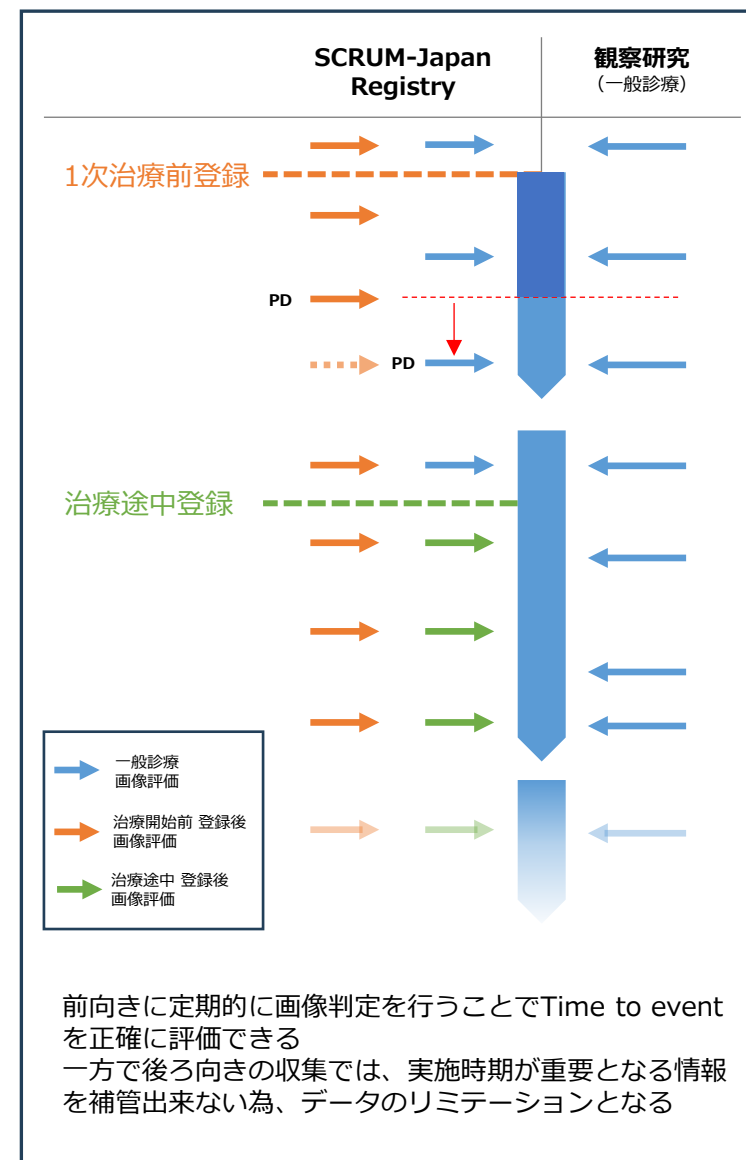
		SCRUM-Japan Registry	SCRUM-Japan 観察研究
データ更新	登録時基本情報	随時	随時
	治療情報、転帰情報など	利用者希望時期※2	年一回
入力者		SMO + 施設担当者※1	施設医師もしくはCRC
追跡調査		利用者希望時期※2	年一回
データクリーニング	登録時基本情報	随時	随時
	治療情報、転帰情報など	利用者希望時期※2	年一回
モニタリング	セントラルモニタリング	年一回	なし
	オンサイトモニタリング	利用者希望により実施※3	なし
監査		年一回	なし

※1 施設担当者:担当医師、CRC、研究補助員

※2 利用者とカットオフや提供時期を相談して決定する

※3 利用目的と必要性について利用者と協議の上、決定する

モニタリング（SDV）と監査を後向きに追加することで信頼性を担保できる可能性がある。





検討結果

- 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。**
- **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中。**

今後の解析計画

- 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



- 年間RWE提出件数の増加

2021年：約90件

2023年：100件超（うち新適応・承認関連が約30件）

- 「Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drug and Biological Products」 (FDA, September 2022)

We recommend that sponsors include the following specific information in the cover letter of a submission containing RWD/RWE in support of product labeling.

List the proposed purpose or purposes for which RWD/RWE will be used, such as:

- Support safety and/or effectiveness for a product not previously approved by FDA
- Support labeling changes for an FDA-approved product, including but not limited to:
 - Adding or modifying an indication
 - Changing the dose, dose regimen, or route of administration
 - Adding comparative effectiveness information
 - Adding or modifying safety information
- Help to support or satisfy a PMR/PMC

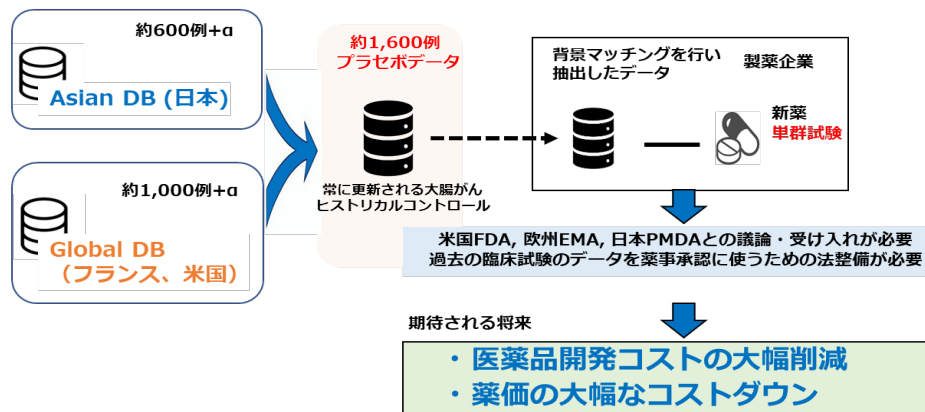
RWEの利活用を促すためにはもっと規制側の後押しが必要



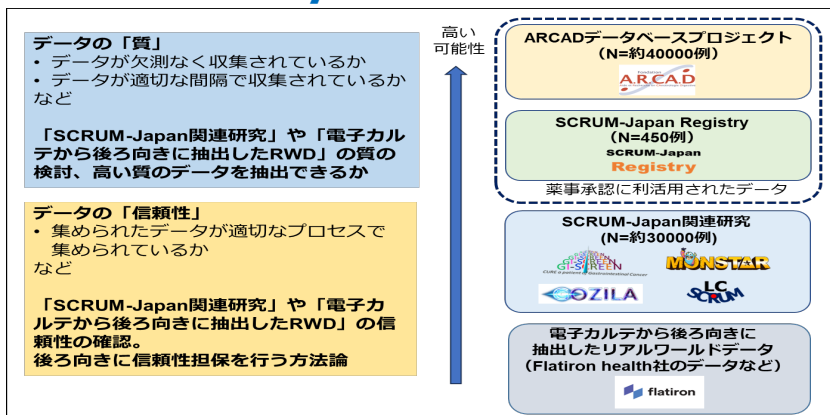
国立がん研究センター東病院

■ No Placebo Initiativeのスキーム

フランス、米国の研究者と共に、大腸がんにおける世界中の臨床試験45,000例を収集



REALISE study



「ARCADアジア」

- ・ コンソーシアム企業、製薬協との事業管理委員会・成果報告会などを通じた意見交換

「健康医療情報が拓く未来会議」

- ・ 国会議員の先生、厚労省、総務省、デジタル庁、文科省への働きかけ

「厚労科研 中村班」

- ・ ICH E6 R3改訂における議論への参画

「厚労科研 坂東班」

- ・ 厚労省 医薬局 医薬安全対策課

「令和6年度リアルワールドデータ活用促進事業」

- ・ PMDA信頼性保証部
- ・ 厚労省 医薬局 医薬品審査管理課
- 定期的な対話・人材交流を実施中

「令和7年度CIN活用推進事業」

- ・ 厚労省 医政局 研究開発政策課

幅広い対話チャンネルを活用して、リアルワールドエビデンスの利活用を目指します