

事例と通知で読み解く、 リアルワールドデータ活用時の論点 ～PMDAの視点から～

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第五部
米野井 優

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

本発表は、発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。

本日の内容

- リアルワールドデータ活用に向けた体制整備と活用状況
- リアルワールドデータを承認申請に用いるための課題
- リアルワールドデータを用いる場合に考慮すべき点
- Take Home Message

承認申請におけるリアルワールドデータ活用に係る通知等

年月日	分類	発生したイベント等
2017.1	国際	ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6の発出 ＜多様化する臨床試験や情報源に対応するための医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び臨床試験の一般指針の改修への提言＞
2018.12	米国	Framework “Real-World Evidence program”の発出
2019.4	国内	レジストリに関する相談（活用相談、使用計画相談、信頼性調査相談）開始
2019.7	国際	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスの改正について等発出 ＜ICH E6ガイドラインの改訂＞
2021.3	国内	「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
2021.3	国内	「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
2021.10	EU	“Guideline on registry-based studies”の発出
2022.12	国際	「臨床試験の一般指針」の改正について発出 ＜ICH E8ガイドラインの改訂＞
2024.10	国内	医療用医薬品の承認事項一部変更承認申請又は電子化された添付文書改訂においてレジストリデータを活用する際の留意点について
2025.5	国際	ICHにおいて、「医薬品の有効性に関する規制上の意思決定におけるリアルワールドエビデンスの使用に関する考察」が採択

本邦の承認審査におけるリアルワールドデータ活用状況

年月日	本邦での承認取得に際して有効性評価にリアルワールドデータが寄与した品目
2007.1	アルグルコシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)の糖原病Ⅱ型に係る審査 ＜単群試験とヒストリカルコントロールの生存期間の比較を主たる根拠とする承認＞
2013.4	タクロリムス水和物の多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に係る審査 ＜単群試験とヒストリカルコントロールの生存率の比較を主たる根拠とする承認＞
2019.5	デフィブロチドナトリウムの肝類洞閉塞症候群(肝中心静脈閉塞症)に係る審査 ＜造血幹細胞移植後100日目の生存率を主要評価項目とする ヒストリカルコントロール対照試験を主たる根拠とする承認＞
2019.9	セルリポナーゼ アルファ(遺伝子組換え)のセロイドリポフスチン症2型に係る審査 ＜単群試験とヒストリカルコントロールのCLN2臨床評価尺度の比較を主たる根拠とする承認＞
2022.2	トラツズマブ(遺伝子組換え)等のHER2陽性結腸直腸癌に係る審査 ＜国内レジストリを用いた前方視研究によって、既存治療の成績との比較が実施された＞
2023.12	ロナファルニブのハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群及びプロセシング不全性のプロ ジェロイド・ラミノパチーに係る審査 ＜単群試験とヒストリカルコントロールの生存時間の比較を主たる根拠とする承認＞

リアルワールドデータを承認申請に用いるための課題とは？

治験

- ランダム化や、評価者盲検等のバイアスを最小化する方策
- 組入れ基準、評価項目及び評価方法等の管理

→データを収集する時点で、対照との比較可能性やデータの品質を担保される。

リアルワールドデータ

- 患者選択、有効性評価、データ解析等でバイアスを制御するための方策が十分ではない可能性
- 研究を目的として収集されたデータではないため、評価方法等も均一でない

→入力されたデータをそのまま利用するだけでは対照との比較可能性やデータの品質が担保されているとは判断できない。



「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」から抜粋

2. 現状と課題

RWDの多くは医薬品、医療機器及び再生医療等製品の有効性及び／又は安全性の評価に使う目的に最適化されたものではない。また、診療記録のデータ及びレセプトデータは、必ずしも研究目的のために収集や整理がなされたものではない。

観察研究を有効性の説明に用いる際、特に後向きの観察研究を行う場合は、望ましい結果が得られるまで複数回にわたり試験デザインの要素を変えて計画や解析を行うことが可能である。

リアルワールドデータを承認申請に用いるための課題とは？

治験

- ランダム化や、評価者盲検等のバイアスを最小化する方策
- 組入れ基準、評価項目及び評価方法等の管理

→データを収集する時点で、対照との比較可能性やデータの品質を担保される。

リアルワールドデータ

- 患者選択、有効性評価、データ解析等でバイアスを制御するための方策が十分ではない可能性
- 研究を目的として収集されたデータではないため、評価方法等も均一でない

→入力されたデータをそのまま利用するだけでは対照との比較可能性やデータの品質が担保されているとは判断できない。



つまり、リアルワールドデータを承認申請に用いるためには、治験を用いた承認申請時に議論となるポイントに加えて、**①バイアスの制御**及び**②データの信頼性の担保**が重要となる。

リアルワールドデータを用いる場合に考慮すべき点について

「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」から抜粋

6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について
 - (1) レジストリの患者集団
 - (2) 評価項目
 - (3) 評価期間
 - (4) 統計手法
 - (5) 自然歴の観察研究のタイプ(前向き、後向き)
7. レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について
 - (1) レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品のデータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合の活用事例
 - (2) 評価対象の患者集団
 - (3) 評価項目
 - (4) 評価期間
 - (5) 統計手法

リアルワールドデータを用いる場合に考慮すべき点について

「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」から抜粋

6.(1) レジストリの患者集団

- 臨床試験の外部対照とする集団については、結果に影響を与える可能性がある因子が新たに実施する臨床試験の治療群と類似している必要がある。
- 患者の抽出条件を明確にした上で、恣意的なデータ抽出ではないこと、評価すべき患者層が含まれること等を説明する必要がある。

→ 患者の選択方法に係る内容

- レジストリデータの収集時期と臨床試験の実施時期が大きく異なり、疾患の定義や診断基準が変更されていたり、治療体系が異なるような場合には、有効性及び／又は安全性の比較を困難にする可能性がある。
- 臨床試験と同時期にレジストリのデータを収集する場合は、レジストリのデータは何かの要因で臨床試験への参加が困難であった患者の割合が高くなる等の可能性がある。

→ 外因的な影響や、潜在的な選択バイアスに係る内容

リアルワールドデータを用いる場合に考慮すべき点について

「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」から抜粋

6.(2) 評価項目

- レジストリにおいて収集される評価項目が明確に定義されていない又は評価方法が統一されていない場合等には臨床試験との比較が困難となるため、同様の基準で収集されているのか等の説明が必要となる。
- 主観的評価に関して、評価者トレーニング等のバイアスを軽減する方策を行ったとしても、治療に対する意識や心理状態等により、被験者や測定者によるバイアスが生じる可能性があり、臨床試験からのデータとレジストリからのデータとの比較に影響を与える懸念があるため、評価が困難となる可能性が高い。

→ 評価項目は客観的で、評価方法が統一されているものが望ましい。

6.(3) 評価期間

- 前向きにデータを収集する場合は、活用目的に即した適切な期間のデータを、データの質を保って、収集できる体制が整っていることが必要となる。
- ベースラインをどのように規定するかについても、事前に規定しておく必要がある。

リアルワールドデータを用いる場合に考慮すべき点について

「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」から抜粋

6.(4) 統計手法

- 事前に統計解析計画書を策定して、用いる統計手法と有効性がある(又は安全性の懸念がない)と判断する基準を統計解析計画書に明記すべきである。
- 欠測データの取扱いについても統計解析計画書に明記すべきである。
→ 解析計画の事前規定に係る内容
- 感度解析の手法を用いる等により、想定されうるバイアスが、結果とそれに基づく有効性の評価に与える影響の程度を検討することが重要である。
→ バイアスの影響の評価に係る内容

Take Home Message

- リアルワールドデータを用いた承認申請にあたっては、治験を用いた承認申請に加えて、(1)バイアスの制御及び(2)データの信頼性の担保が重要となる。
- バイアスには、①臨床試験又は解析計画策定時から推測されるバイアス、②臨床試験又は解析終了後に新たに推測されるバイアス、そして③臨床試験又は解析計画終了後も気付くことができないバイアスが存在する。
- リアルワールドデータを用いた承認申請を目指す開発計画とすべきか、以下の観点も含めて慎重に検討することが適切と考える。
 - ①のバイアスについて、どういったバイアスが生じるのか、どのように最小化するのかに加えて、バイアスが制御できていることをどのように説明するのか
 - ②のバイアスについて、予測・回避が困難な場合(例えば、COVID-19の流行等)もあり、結果として評価困難となってしまうリスクを負ってまでもリアルワールドデータを主要な根拠として頼るのか
 - ③のバイアスについて、潜在的な影響があったとしても、その薬剤が有効性を主張できるほどの頑健な(不利な感度解析等でも打ち勝てるほどの)有効性が期待できるのか



健やかに生きる世界を、ともに