

Regulatory-grade RWDの医薬品開発への活用

葛西 隆（中外製薬株式会社）

March 11, 2021

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム

リアルワールドデータの最前線 ～国内外の現状と産官学における取り組み～

はじめに

- 発表者は中外製薬株式会社の従業員です
- 発表内容は所属組織を代表する見解ではありません

本日の発表

01 医薬品の開発にRWDを活用する背景

02 Regulatory grade RWD活用事例

03 RWD活用上の課題

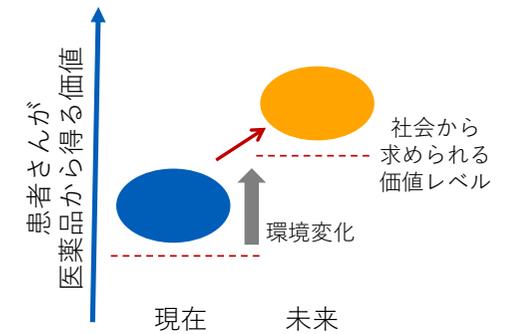
04 まとめ

背景：医薬品開発

医薬品にはより高い価値が求められるようになる

- 医薬品開発コストは上昇し、いずれは危機的な状況に
- 将来の保険医療は「価値」中心へ*
 - 各ステークホルダーは、患者さんが得る価値の最大化を目指し、アウトカム最大化とコスト適正化という目的を共有

$$\text{価値} = \frac{\text{患者さんのアウトカム}}{\text{必要な社会的コスト}}$$



* 厚生労働省「保険医療2035」 <https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/shakaihoshou/hokeniryou2035/future/>

医薬品開発に要する期間・費用

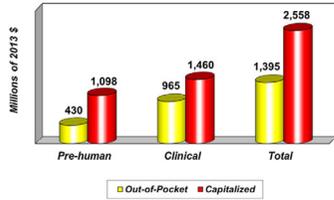


Fig. 2. Pre-human phase, clinical phase, and total out-of-pocket and capitalized costs per approved new compound.

Table 4 Average phase times and clinical period capitalized costs for investigational compounds (in millions of 2013 dollars).^a

Testing phase	Mean phase length	Mean time to next phase	Capitalized mean phase cost ^{b,c}	Capitalized expected phase cost ^{b,c}
Phase I	33.1	19.8	49.6	49.6
Phase II	37.9	30.3	95.3	56.7
Phase III	45.1	30.7	314.0	66.4
Total				172.7

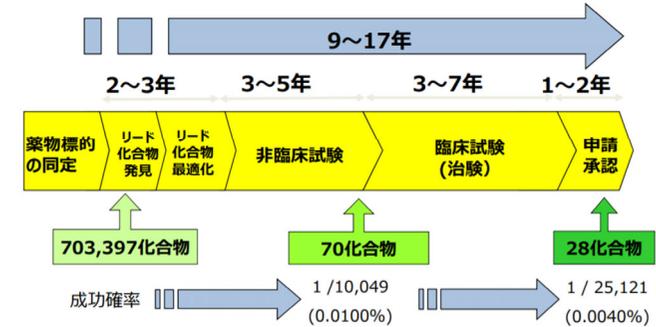
^a All costs were deflated using the GDP implicit price deflator. Weighted values were used in calculating means for costs and phase times. Phase times are given in months.
^b The NDA/BLA approval phase was estimated to be 16.0 months on average (2000–2012).
^c Costs were capitalized at an 10.5% real discount rate.

Journal of health economics. 2016;47:20-33.

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

日本での医薬品開発に要する期間・費用と成功確率

- 医薬品の開発には10年以上の時間と数百億～数千億円規模の費用が必要。
- 成功確率は年々低下（10年前：1/1.6万→現在：1/2.5万）し、難易度が上昇。



出典：日本製薬工業協会調べ（2011～2015年度）

第5回 国立高度専門医療研究センターの今後の在り方検討会（平成30年9月20日）
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/00038539.pdf>

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

Real-world data(RWD) & real-world evidence (RWE)

・ RWD：リアルワールドデータ

- 日常の実医療の中で得られる医療データ
- 電子カルテ（EHRs）データ，レセプトデータ，健診データ，患者レジストリデータ，ウェアラブルデバイスから得られるデータ等
- 臨床試験データ（clinical trial data）と対比して用いられることも

・ RWE：リアルワールドエビデンス

- RWDの解析から得られたエビデンス

RWDの定義はFramework for FDA's Real World Evidence Programも参照
<https://www.fda.gov/media/120060/download>

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

RWDを含む医療データの利活用事例



国民・患者さんへの迅速かつ持続的な還元
 （医療財政の健全化も含め）

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

RWDの新たな側面：リアルタイム性

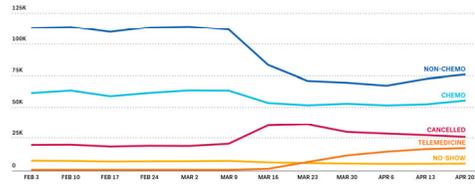
- 米国公的保険の適用拡大（オバマケア）による、がん治療を受ける機会の人種格差解消効果の証明
 - 医療費負担適正化法（Affordable Care Act：ACA）の効果検証
 - 診断後30日以内に治療を受けた患者割合の人種差比較
- COVID19感染拡大下での医療環境の変化をリアルタイムで検出
 - 被験者登録の減少や通院の減少など

JCO. 2019;18(suppl.):LBA1

Accrual to NCTN trials by week



COVID-19 AND U.S. COMMUNITY ONCOLOGY Trends in patient visit type



NATIONAL CANCER INSTITUTE
Sharpless, NE. ASCO 2020
<https://www.updatoday.com/conference-highlights/asco-2020/asco-2020-prostate-cancer/121905-asco-2020-seeking-cancer-research-progress-during-a-global-pandemic.html>
Access: March 1, 2021

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

The Cancer Letter, publication date: May 1, 2020
<https://cancerletter.com/articles/20200501/1/>
Access: March 1, 2021

RWD利活用により期待される効果

患者

- ✓ 適切な治療への迅速アクセス
- ✓ 高いアウトカムの享受

行政

- ✓ 医療実態のリアルタイム把握
- ✓ 医療政策の効果のリアルタイムでの確認
- ✓ 実医療での治療の有効性・安全性の評価

ヘルスケア関連企業

- ✓ 科学的根拠に基づくサービス機会の新規創出

医療関係者

- ✓ 自施設の治療実態把握
- ✓ 自施設と他施設の治療実態比較
- ✓ RWD/RWEに基づいた治療方針決定支援

アカデミア

- ✓ リアルタイム医療データを利用した研究

製薬企業

- ✓ 承認申請
- ✓ 製販後安全性調査
- ✓ 研究開発効率化
- ✓ 保険償還・薬価交渉のための費用対効果評価
- ✓ 市場性調査

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

Regulatory grade RWDとは

- 統一された明確な定義はない
- 本発表では以下のように定義

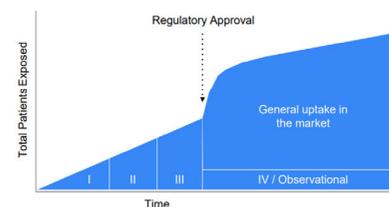
**規制当局がロバストな意思決定を行うために
必要な程度に十分な品質のデータ**

<https://www.reutersevents.com/pharma/access-and-evidence/seeking-holy-grail-rwa>
Access: March 1, 2021

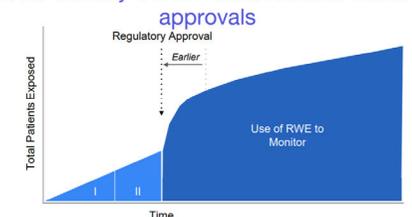
AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

Regulatory-grade RWDの重要性

Current drug development paradigm



21st Century Cures - Shift towards earlier approvals



flatiron

© Flatiron Health 2021

flatiron

© Flatiron Health 2018

- RWEに基づく承認申請が可能となることにより、有効な薬剤への迅速な患者アクセスを実現できる可能性

<https://dcricolab.dcri.duke.edu/sites/NIHHR/KR/GR-Slides-06-15-18.pdf>
Access: March 1, 2021

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

承認申請でのRWD活用事例 (2017年～)



How to use	Drug	Indication	RWD data source	FDA	EMA	PMDA
外部対照	抗PD-L1抗体	転移性メケル細胞癌	・ EHR (iKnowMed EHR) ・ レジストリ (薬EU,JP申請時のみ)	✓(2017) Accelerated	✓(2017) Conditional	✓(2017) ※参考資料
	セロイドリボスチン症2型治療剤	神経セロイドリボスチン症2型	・ レジストリ (DEM-CHILDOB)	✓(2017)	✓(2017)	✓(2019) ※参考資料
	ヒト体細胞加工製品 チサゲンレクルユーセル	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	・ 臨床試験とAcademic DBの統合解析 (SCHOLAR-1) ・ 臨床試験/統合解析 (Pooled CORAL extension, PIX301)	✓(2018)	✓(2018)	✓(2019) ※参考資料
	精製魚油	中心静脈栄養に伴う胆汁鬱滞 (小児)	・ 医療記録	✓(2018)		
	核外輸送タンパク質阻害剤	再発または難治性の多発性骨腫瘍	・ EHR (Flatiron)	✓(2019) Accelerated*		
	FGFR阻害剤	FGFR遺伝子異常を有する転移性尿路上皮癌	・ EHR (Flatiron-FMI) ・ レジストリ (BRIDGE)	✓(2019) Accelerated*		
有効性の閾値の妥当性	ROSI/TRK阻害剤	ROSI陽性の非小細胞肺癌	・ EHR (Flatiron)	✓(2019)	✓(2020)	✓(2020) ※参考資料
	ヒト体細胞加工製品 アキシカプタゲンシロルユーセル	再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫	・ 臨床試験とAcademic DBの統合解析 (SCHOLAR-1)	✓(2017)	✓(2018)	
既承認適応の対象患者の拡大	CDK4/6阻害剤	女性のエストロゲン受容体陽性、HER2陰性の局所進行または転移性乳癌	・ 診療報酬請求DB (IQVIA) ・ EHR (Flatiron) ・ 安全性自発報告DB (Pfizer global safety DB)	✓(2019)		
	抗腫瘍性アルキル化剤	Class 3のβサラセミア (小児)	・ EHR (2施設のclinical record)	✓(2017)		
効能効果の追加	治療用放射線医薬品	ソマトスタチン受容体陽性の脾臓消化管神経内分泌腫瘍	・ Expanded access program**	✓(2018)	✓(2017)	

*RWDが比較対照としては不十分と判断され、市販後の条件として検証的比較試験の実施が課された。

**臨床試験の対象よりも広い適応症の取得を可能とした。

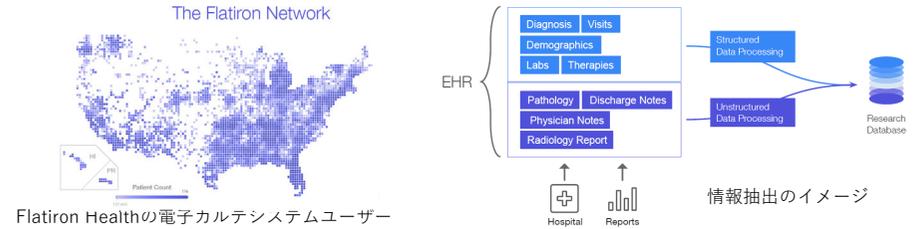
日本製薬工業協会 リアルワールドデータを承認申請へ活用促進のための提言～(2020年4月) 一部改定

AMED生物統計学育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

Flatiron Health



- 2.5百万人分の電子カルテ (EMR) からのデータ集約
 - がんクリニック：OncoEMR (自社がん特化型EMR) 活用
 - アカデミックがんセンター：既存EMRからの自動データ抽出
- 280+のがんクリニック、7つのアカデミックがんセンターと協働
- 独自技術とAbstractor (情報抽出専門員) によりregulatory grade RWD創出



Flatiron Healthの電子カルテシステムユーザー

Flatiron Health <https://flatiron.com/about-us/>, 第27回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム <http://atdd-frm.umin.jp/forum/27.html>

AMED生物統計学育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

製薬企業によるFlatironデータ活用事例



- FlatironデータをReal-world Evidence (RWE) としてパッケージに組み込んだFDAへの承認申請の例

薬剤	対象疾患	利用目的
CDK4/6阻害剤 (A社)	ホルモン受容体陽性HER2陰性乳がん	オフラベル使用のRWDから有効性・安全性を評価
FGFR阻害剤 (B社)	FGFR2又はFGFR3変異陽性の局所進行/転移性尿路上皮がん	単群試験に対する対照群として使用
ROSI/TRK阻害剤 (C社)	ROSI融合遺伝子陽性の局所進行/転移性非小細胞肺癌	単群試験に対する対照群として使用

AMED生物統計学育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

Flatironデータを用いたFDA承認申請

A社 "... The data appear to be of good quality and integrity. ... Refer to the results of FDA's Office of Scientific Investigations inspection..., which revealed **no major deficiencies** for clinical study conduct."

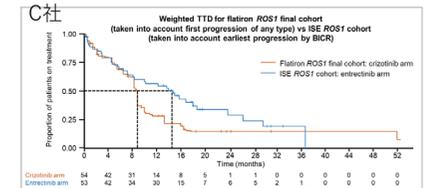
- FDA査察をクリア
- 臨床的位置付けの説明に利用できる可能性

✓ 例：標準治療の外部対照との比較

- 今後クリアすべき課題

✓ 外部対照比較であることの手法的限界

✓ 当局との解析計画の事前合意



B社 "... Attempt to use RWE from Flatiron-FMI and BRIDGE consortium data were hampered by **methodologic flaws** that made these analyses uninterpretable."

C社 "...because this study report was submitted to FDA **without prior review** of a study protocol, all analyses are considered post-hoc."

(FDA review report)

➡ 対面助言等を活用し解析計画を合意してから利用する等の取り組み+透明性確保

AMED生物統計学育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

国内での事例

・ エヌトレクチニブのROS1融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLCへの適応拡大

7.2 参考資料

7.2.1 非介入試験

7.2.1.1 非介入試験 (CTD 5.3.5.4-1 : WO40977 試験)

* 臨床的位置付けを説明することは限界があるとの当局からの見解

ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数: なし) を対象に、本薬とクリゾチニブの有効性を比較することを目的とした非介入試験が実施された。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及び ALKA 試験に組み入れられた患者のうち、本薬が投与された ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC⁹ 患者 53 例 (STARTRK-2 試験: 37 例、STARTRK-1 試験: 7 例、ALKA 試験: 9 例) が本薬群とされた。また、米国 Flatiron Health Analytic Database⁶ に登録されている 2011 年 1 月 1 日~2018 年 6 月 30 日の間に ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC と診断された患者⁷ のうち、クリゾチニブが単独投与された 69 例がクリゾチニブ群とされた。本薬群及びクリゾチニブ群に組み入れられた全例が、有効性の解析対象とされた。

表 3 TTD (有効性の解析対象集団、データカットオフ: 本薬群 2018 年 5 月 31 日、クリゾチニブ群 2018 年 6 月 30 日)

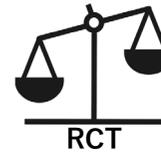
	本薬群	クリゾチニブ群
例数	53	69
イベント数 (%)	36 (67.9)	50 (72.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.6 [8.3, 23.8]	8.8 [8.2, 9.9] ^{*1}
ハザード比 [95%CI] ^{*2}		0.64 [0.40, 1.02]

*1: 傾向スコアを用いた Inverse Probability of Treatment Weighting 法 (本薬群の重みを 1) を適用、*2: 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性)、人種 (白人、その他)、喫煙歴 (あり、なし)、脳転移 (あり、なし) 及び前治療歴 (2 つ以下、3 つ以上) を層別因子とした層別 Cox 回帰

エヌトレクチニブカプセル (ROS1 陽性 NSCLC) __中外製薬株式会社__審査報告書

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

RWD活用で留意する点



RCT



RWD

因果性の証明方法として有用性が認められている手法

新たなアプローチを可能とする情報源

- ・ RCTの置き換えではない

Jeremy Rassen. ISPOR Europe 2019

- ・ 新たなアプローチとは

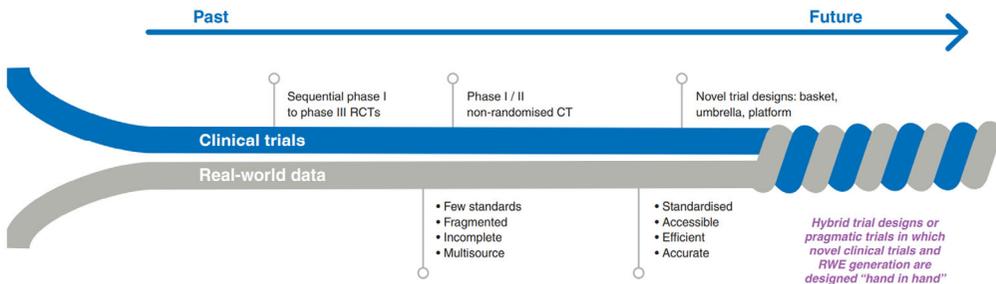
- 希少フラクション集団等, RCTが困難な領域での開発可能性の確保
- 外部対照を活用した試験デザイン, 承認に複数のピボタル試験を要求しないケースの容認

RCT: Randomized Clinical Trial

Cell Reports. 2016; 15: 857-865., Nat Genet. 2018; 50(5): 645-651.

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

現在は臨床エビデンス創出手段が多様化



- ・ 各相の段階を踏んだ開発
- ・ 状況により既存のRWDを外部対照として利用



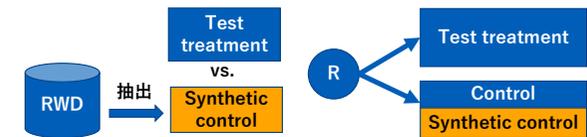
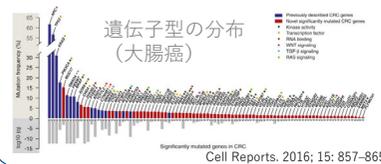
- ・ 柔軟な臨床試験デザインの活用
- ・ Pragmatic trials (実践的試験) の実施
- ・ regulatory grade RWDの誕生
- RWD活用を踏まえた試験デザインの設計

Nature Portfolio (Sep 2020) <https://www.nature.com/articles/d42473-020-00399-z>

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

薬事的意思決定でのRWD活用可能性の例

例) 患者数の少ない希少フラクションに対する新薬の開発



単群試験と合成対照との比較

ハイブリッド対照群

ガイドライン上の裏付け

- ・ ICH-E8(R1) 臨床試験の一般指針 ガイドライン (案) [step 3]
 - 5.1.3 対照群「単一の臨床試験で、内部対照被験者と外部対照被験者の両方を使用することは可能であるかもしれない」
- ・ CDER “Meeting the Substantial Evidence Standard Based on One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence” [2021年発出予定]
 - 有効性の確立に、adequate and well-controlled studyが1試験のみで十分となり得る例の提示

AMED生物統計家育成支援事業主催シンポジウム [March 11, 2021]

RWD利活用に向けての課題

承認申請にも利用可能なRWDへのアクセス確保

- ✓ データの質
COVID-19患者への薬剤投与リスクに関するRWDを用いた研究に関する2報の論文がデータの信頼性の問題により撤回
- ✓ データのスケール (数)
米国に比べ、日本では比較的小規模のデータが多い

RWD解析基盤確立

- ✓ RWDを用いた透明性の高い解析手法・基盤の確立

承認申請を含めたRWD利活用環境の整備

- ✓ RWDを承認申請に使用する際のガイドライン等の必要性

RWDを承認申請へ利用する際の品質に関する私見

基本的な考え

- 高い品質が求められるものの、薬事申請という利用目的を事前規定して構築されたRWDでない限り、求める品質を満たしているかどうかの議論ができない
- 利用目的・内容によりデータに求められる信頼性のレベルは異なるため、申請資料として利用することを決定した時点でPMDAへ相談

2020年12月21日パブリックコメント募集：
 ・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）

ただし、以下の取り組みは可能では

- 信頼のおけるRWDソースを増やす
- 社会としてRWDを活用できるケイパビリティを獲得する努力をし、許容される範囲の「RWDに求める品質」を議論する

データ品質に対するFlatironの取り組み例

Source Process Validation

Undergoes surgery for early-stage disease
EGFR
Stage II NSCLC
Develops metastatic disease

Progresses on 1L, tested for PD-L1 and re-tested for EGFR

アブストラクター（情報抽出専門員）によるデータ抽出時の品質を評価可能な定量指標として記録

Abstraction Details

- > Abstracted by Sue Smith on 4/30/17 at 10:10am
- > Physician notes and scan interpretation reviewed
- > Medical record from West Florida Cancer Clinic

Quality of Progression abstraction

- > Completeness: 99% is hospitalized
- > Sue Smith is 96% accurate at last testing
- > Inter-abstractor agreement: 97%
- > Kappa: 0.93

> Audit trail for any changes

> Dataset freeze and storage

Patient	Stage at	EGFR-, ALK-, PD-L1-	ntivolumab	Progression	Death
Jane Doe	II	EGFR-, ALK-, PD-L1-	ntivolumab	2017-03-08	2017-04-12

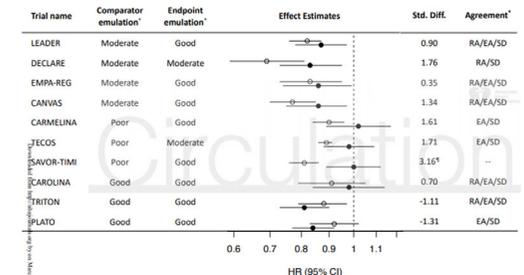
米国でのRWD活用ケイパビリティ獲得の取り組み



RCT Duplicateの最初の研究報告：

- 抗糖尿病薬・抗血小板薬による心血管イベントの発現をみたRCTを模倣するよう設計された10件のRWE創出研究
- 利用DB：Optum, IBM MS, Medicare

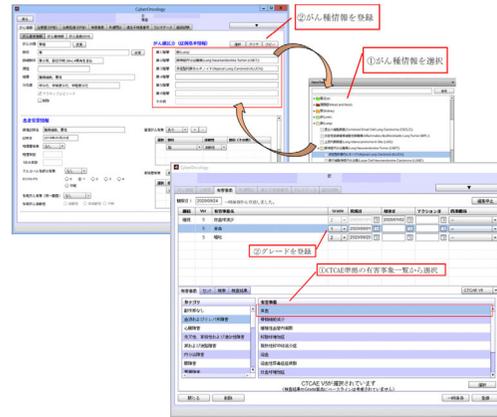
- アカデミア、当局（FDA）、企業（Action）による共同研究
- RCT 30件をRWEで再現する試み
- この取り組みによりFDAは「RCTに基づく薬事規制上の意思決定と同様の決定をRWEで下せること」を目指し、将来のガイダンスへ生かす予定



- 10件中、3つのRCT整合指標をすべて満たしたのは6件

質を保ちつつデータ収集を効率的にする取り組み

- カルテ記入内容と別でレジストリ用に別入力は医療現場に負荷
- レジストリと異なり、EHR由来のデータは非構造データが多く、そのままの活用は困難
- ↓
- カルテ入力時からデータを構造化する取り組みに期待
 - 例) 電子カルテ入力支援システム CyberOncology



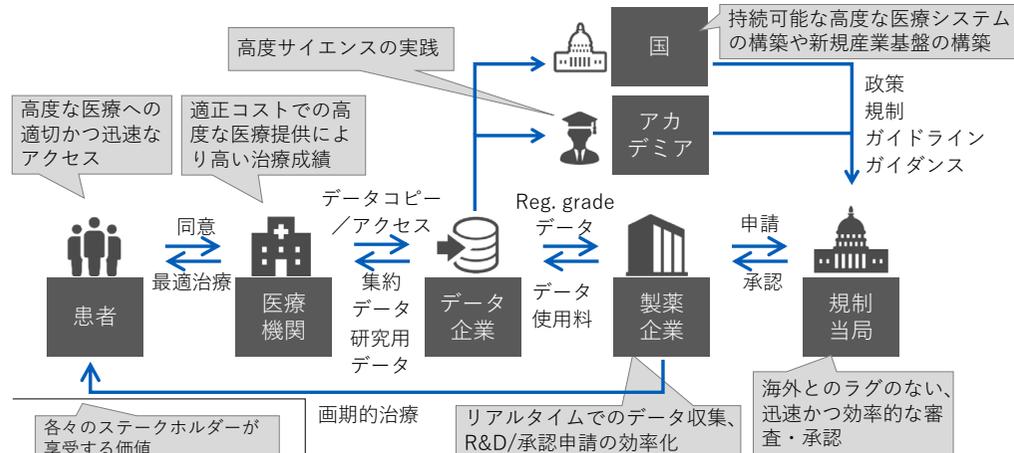
<https://prime-r-inc/newsrelease/125/>
Access: March 1, 2021

大量のデータを得るために

- 活用のためにデータはスケールさせるべき
 - 希少フラクション・希少疾患であっても十分な患者数を確保する
 - RWDとしての一般化可能性を高める
- 留意すべき点：レジストリを利用する上での倫理性担保
 - データを利用可能な法的根拠を確認
 - 薬機法, 個人情報法 (要同意取得), 次世代医療基盤法 (要認定事業者による匿名化)
 - 次世代医療基盤法に基づくと、原資料へ遡ることができない
 - 承認申請で日本のRWDを用いる場合、現状は同意を得たレジストリに限られる
 - 後ろ向きに収集するデータをregulatory grade RWDとするのは非常に困難
 - データ蓄積まで数年間単位で待つ必要あり? → 第2のドラッグラグとならないか

AMED CIN武田 最終報告書
https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=196

活用促進に向けた持続可能なRWDエコシステム構築



Regulatory-grade RWDの医薬品開発への活用

- 患者さんへ価値のある医療を提供する上で、医薬品開発へのregulatory grade RWDを活用できる意義は大きい
- ガイドライン等が整いつつあり、活用の議論も活発になっている
- 国内での活用を更に加速するための取り組みとして考えられること
 - Regulatory grade RWDに求める品質の議論
 - 国内データでのRegulatory grade RWD構築支援
 - 個人情報保護と活用を両立する新たな仕組みの可能性の議論
 - 社会としてのRWD活用ケイパビリティ獲得 (例: 当局・アカデミア・企業での共同研究)

未来の医薬品開発のために



- Regulatory grade RWDを活用して医薬品を開発することは、患者さんへ高い価値の医療を早く提供することにつながる
- RWDを活用した開発戦略構築・エビデンス創出へは統計家の関与が欠かせず、これまで以上の貢献が期待される

謝辞



- 本発表資料を作成するにあたり、貴重な資料・ご意見をいただいた中外製薬の以下のメンバーに深く感謝申し上げます
 - 石井暢也（科学技術情報部）
 - 山本英晴，吉田征太郎（バイオメトリクス部 生物統計）



INNOVATION BEYOND IMAGINATION