



日本におけるリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの現状、課題、そして今後の展望

平松且稔¹ , Annabel Barrett², 宮田泰彦³ PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 1 を代表して

アクセプト：2021年5月27日/オンライン掲載：2021年6月19日
© The Author(s) 2021

要旨

この論文は、日本におけるリアルワールドデータ（RWD）とリアルワールドエビデンス（RWE）の現状、課題、そして今後の展望について共通の理解を構築する一助となることを目的としている。RWDとRWEは非常に広く使用されている用語であるが、それらの定義は標準化されていない。PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 1は、臨床開発とMedical Affairsの観点からRWDとRWEの用途が広く拡大していることから、「RWDは、様々な情報源から日常的に収集された患者の健康状態及び/又は医療の提供に関するデータである。」と定義し、「RWEは、RWDの解析から得られたエビデンスである。」と定義することを提案する。日本におけるRWDとRWEの主な課題には、RWDへのアクセスと連結の制限及び広く受け入れられている方法論的アプローチの欠如が存在し、患者と医療にもたらす利益を減らしている可能性があること等がある。これらのRWDとRWEの課題は、決して日本に固有のものではなく、欧米諸国も同様の課題を抱えている。RWDとRWEの需要が高まるにつれて、意思決定者の信頼と受入れを確保するために、データと解析の品質、研究デザイン及び報告の透明性についてさらに議論する必要がある。日本のRWDとRWEに関する今後の開発には、RWDへのアクセスの改善、データの連結、意思決定者による受入れを増やすこと等を含むことが予想され、これらはすべて革新的なテクノロジーによってサポートされている。RWDへのアクセスとデータベースへの連結の改善により、日本の官民ともに、より包括的な健康情報を収集できるようになる。

この論文のデジタルコンテンツは、
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14531580> でご覧頂けます。

✉ 平松且稔 khiramat@amgen.com

¹ アムジェン株式会社、〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー、日本

² イーライリリー・アンド・カンパニー、パークシャー、英国

³ ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、東京、日本

要点

リアルワールドデータ (RWD) とリアルワールドエビデンス (RWE) の定義が標準化されていないため、PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 1 は、日本の臨床開発と Medical Affairs の観点からこれらの定義を検討し、RWD を「様々な情報源から日常的に収集された患者の健康状態及び/又はヘルスケアの提供に関連するデータ」と、RWE を「RWD の解析から得られたエビデンス」と定義することを提案する。

日本では、RWD へのアクセスと連結及び広く受け入れられている方法論的アプローチの欠如の課題が存在し、患者と医療にもたらす利益を減らしている可能性がある。

RWD へのアクセスとデータベースへの連結の改善により、日本の官民ともに、より包括的な健康情報を収集できるようになる。

1 はじめに

今日、リアルワールドデータ (RWD) とリアルワールドエビデンス (RWE) は、医療業界では非常に広く使用されている用語だが、まだその歴史は比較的浅い。RWD と RWE の定義はそれぞれ統一されたものがなく、団体、組織、人によって様々に定義がなされ、解釈がされている。そのため、意思疎通においては、その定義を明確にする必要がある。

様々な定義が存在する主な理由は、使用目的や定義がされる視点の違いと関連していると考えられる。そこで PhRMA Japan Medical Affairs Committee Working Group 1 (MAC WG1) は、まず RWD と RWE とは何かということに関する情報を整理し、臨床開発と Medical Affairs の観点から RWD と RWE の定義を考察し、PhRMA Japan のメンバーの見地から共通の定義を提案することにした。なお、定義を考えるにあたり、広義の定義がより様々な目的に応用できることから広義の立場をとることにした。

RWD を用いた臨床研究は、世界的に数が増加し、質でも大規模な RWD を用いた質の高い観察研究が急増し、その結果の用途も広がりを見せている。これまで日本は、無作為化割付試験 (RCT) だけでなく RWD を用いた臨床研究でも、欧米に比べて非常に遅れていた[1-5]。しかし、近年、日本のアカデミアからの観察研究の報告数は著しく増加中である[3-

5]。加えて、度重なる規制の変更が行われ、平成 30 年に GPSP 省令が改正され、製造販売後調査の 1 つにデータベース調査が追加され[6]、同時期に臨床研究法が施行され[7]、それにより介入研究の実施に関する基準が厳格化された。同年 5 月に次世代医療基盤法 (NHIA) が施行され[8]、医療機関はオプトアウトにより、認定事業者に個人の診療情報を提供できるようになった。それ以来、認定事業者は診療データを匿名化してユーザーに提供できるようになり、RWD の使用が促進されている。これらの変化の結果、日本の製薬企業でも、観察研究の重要性が急激に高まり、観察研究を担当する人員を増加させ、実施体制を整備する企業が増えている。観察研究は、日本で急速に発展、進化している分野である。

製薬企業が日本で観察研究を実施する場合、(1) データへのアクセス制限、(2) 各データベースの連結困難、(3) データの欠測等、データの低品質、

(4) 規制当局による RWD/RWE の受入れに関する不明確なガイダンス、(5) 意思決定基準、規格、及び RWE 創出のガイドラインの欠如、(6) 科学的な意思決定やデータベース研究におけるバリデーションに対して、報告すべき項目が十分に確立されていない等が課題になり得る。(4) ~ (6) に関しては、規制当局により、GPSP の改正、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[9]、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の策定について[10]、薬事申請におけるレジストリの活用相談[11]、及び 2021 年 3 月に厚生労働省 (MHLW) によって発行された 2 つの通知、「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[12]及び「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[13]によって、ある程度進展があった。一部の例では RWD の活用が進んでいるが、まだ不十分である。それらの課題を議論するために、現時点での状況で情報を整理した。

RWD をより有効に、より積極的に活用する取り組みも進んでいる。RWD を種々の工夫により連結して、さらに多くのデータを作り、技術の進歩により速やかに解析結果が得られ、かつ同時に複数の研究が行える時代が近づいている。この総説では、そのような新たな取り組みの 1 つを紹介し、最後に今後の展望について述べる。この総説が、RWD と RWE の現状、課題、そして今後の展望についての共通の理解を深め、今後の活動に役立つことを期待する。

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

2 リアルワールドデータ (RWD) とリアルワールドエビデンス (RWE) とは何か？

本セクションの目的は、RWD と RWE に関する報告や情報を整理・レビューし、PhRMA Japan メンバーの見地から RWD と RWE の定義を提示することである。文献調査では、PubMed と医中誌 Web (日本の医学文献データベース) を用いて、2010 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日 (検索日) までの科学文献を検索した。用いた検索方法を、オンライン補足資料 (OSM) の図 1 に示す。RWD の定義は、RWD に含めるものと含めないものの観点から評価した。RWE の定義について分析し、科学的アプローチが含まれているかどうか、含まれている場合は、それを表すためにどのような単語が使用されているかを判定した。

2.1 臨床開発からの観点 (上市前の活動)

臨床開発の観点から RWD と RWE の定義を考える場

臨床開発の観点から RWD と RWE の定義を考える場合、利用目的が最も重要なポイントの 1 つである。各製薬企業により、臨床開発、Medical Affairs が担当する業務が異なったり、重なったりする。そこで、この後に続く議論をわかりやすくするため、臨床開発は上市前の活動に、Medical Affairs は上市後の活動に限定して考察することにした。

臨床開発 (上市前の活動) の観点から、RWD は主に、適切な研究計画/研究計画書の下で申請資料の一部として、サポートするエビデンス創出をするために活用されている (図 1)。RWD と RWE の従来の適用例を表 1 に示す[14]。但し、これらの一部は、上市後に実施される可能性がある。

表 1 の例に加えて、新規/追加の適応症の取得のため、以下の例の検討が開始している。

1. 医薬品医療機器の開発において、希少疾患の治療は投与群のみの単群試験として実施され、RWD はヒストリカルコントロールとして利用されている。

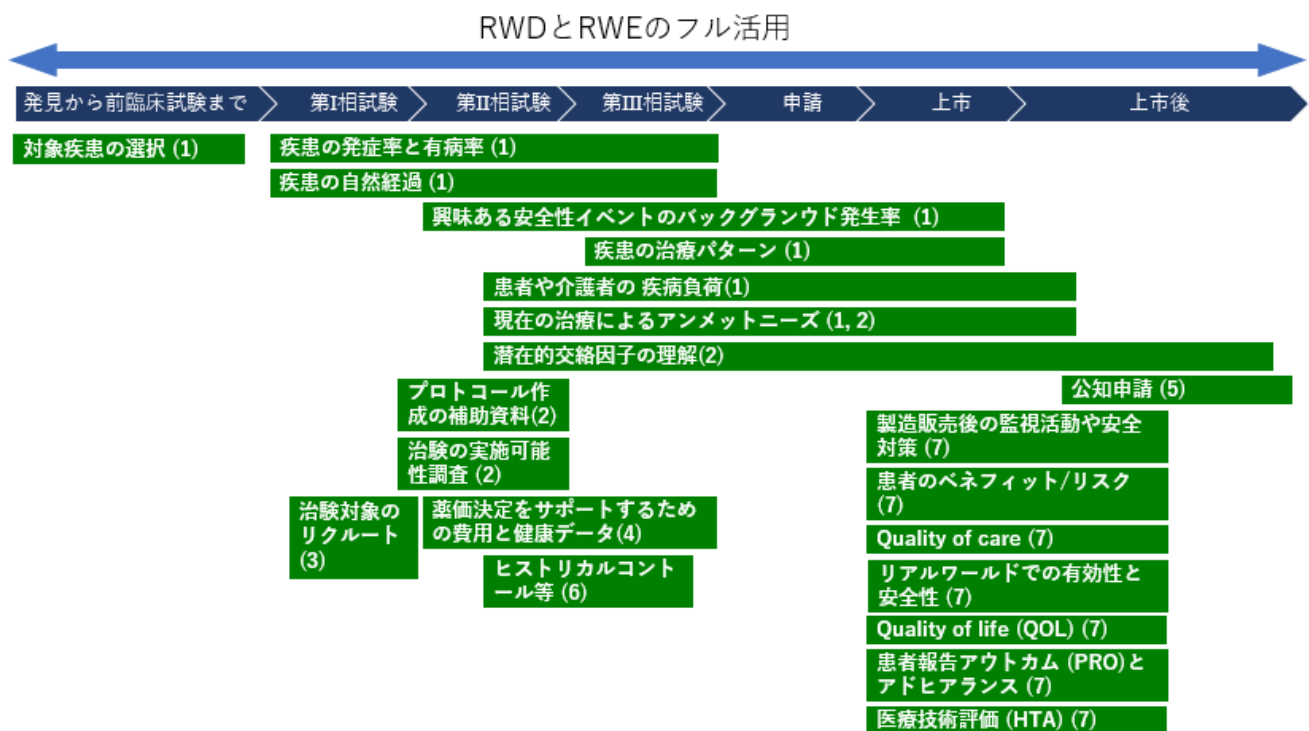


図 1 製薬企業によるリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの活用 (1) 開発戦略 (2) 臨床試験デザイン (3) 試験参加者の登録促進 (4) 薬価算定 (5) 適応症の拡大 (6) 新規又は追加の適応症 (7) アンメットメディカルニ-

ズ の 特 定、 デー タ の ギ ャ ッ プ の 解 消、 及 び 臨 床 診 療 へ の 情 報 提 供

RWD : リアルワールドデータ、RWE : リアルワールドエビデンス

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

表1 日本の臨床開発の観点から見たリアルワールドデータとリアルワールドエビデンスの従来の適用例

分類	使用目的
開発戦略	1.対象疾患の選択 2.疾患の発症率及び有病率 3.疾患の自然経過 4.興味ある安全性イベントのバックグラウンド発生率 5.疾患の治療パターン 6.患者や介護者の疾病負荷 (disease burden) 7.現在の治療によるアンメットニーズの特定
臨床試験デザイン	1.現在の治療によるアンメットニーズの特定 2.潜在的交絡因子の理解 3.プロトコール作成の補助資料 4.治験の実施可能性調査
対象患者の登録促進 申請関係書類	1.治験対象のリクルート 1.ヒストリカルコントロールデータ[14, 96] 2.補足資料
薬価算定	1.薬価決定をサポートするための費用と健康のデータ
適応拡大	1.公知申請

- 医療機器の開発における積極的な疾患レジストリの活用が既に推奨及び実施がされており、医薬品開発において疾患レジストリを活用する
- 医療上の必要性の高い医薬品や医療機器の開発の場合、RWD/RWEを利用して効率的な開発や適応拡大に活用する

2.2 Medical Affairs からの観点（上市後の活動）

Medical Affairs の観点（上市後の活動）から、RWD/RWE は、主に満たされていない医療ニーズを特定し、データギャップを埋め、医療現場に情報を提供するために使用される（図 1）。エビデンスは、適切な研究計画/研究計画書の下で創出される。満たされない医療ニーズの評価には、疫学に関する疑問、診断や現在の標準治療の欠点、残された治療ギャップ、例えばアドヒアランスや管理上の困難、リアルワールドでの有効性と安全性がある。これらの活動の一部は、Medical Affairs 以外の部門（例：PV 部門、ヘルスアウトカム部門）により、上市前の活動として実施される場合がある。活動の事例を以下に示す。

- 製造販売後の監視活動や安全対策
- 患者のベネフィット/リスク
- Quality of care
- リアルワールドでの有効性と安全性
- Quality of life (QOL)
- 患者報告アウトカム (Patient reported outcome, PRO) とアドヒアランス
- 医療技術評価 (Health technology assessment, HTA)

前のセクションで述べたとおり、記載されている活動のいくつかは、上市後の活動として実施される場合がある。

2.3 RWD の定義の提案

米国食品医薬品局 (FDA) は、RWD を次のように定義している。「リアルワールドデータは、様々な情報源から日常的に収集された患者の健康状態及び/又は医療の提供に関するデータである。」(表 2) [15]。表 2、3 に他の団体・組織による定義を参考として列記した[16–20]。2.6 で述べるが、FDA は介入や割付の有無に基づいて RWE か否かの区別をすべきでないとの考えを示している[21]。これは、最も広く捉える考え方であり、我々は支持する。この RWD の定義の設定は以下を前提としている。

- RWD は、規制上の意思決定に加え、多様な目的に使用される
- 非常に様々な種類の該当するデータがある
- 従来型の RCT 以外の研究デザインは、RWD を収集することができる

前述した 2.1、2.2 による RWD/RWE の活用から、RWD の定義は FDA のものと合致すると考え、FDA と同じ定義を提案する。厳密には、扱うデータは必ずしも患者とは限らず、軽度認知障害といった疾病の前段階の人々が対象であったり、予防薬の投与対象となる発症前の潜在的な患者であったりする。しかし、多くの製薬会社が患者中心主義を掲げているが、その場合の患者は広義で定義される。私たちの定義の患者も広義での患者を指すと考えられる。

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

表 2 FDA、EMA、厚生科学審議会、日本製薬工業協会（JPMA）医療用医薬品製品情報概要審査会、及び ISPOR-ISPE 合同特別タスクフォースによるリアルワールドデータの定義

組織	RWD の定義
FDA [15]	リアルワールドデータは、様々な情報源から日常的に収集された患者の健康状態及び／又は医療の提供に関連するデータである。 RWD は、次のような様々なソースから取得できる。例えば： 電子健康記録（Electronic health records, EHRs） 保険請求と請求活動 製品レジストリ又は疾患レジストリ 家庭での使用を含む患者によって生み出されるデータ モバイルデバイス等、健康状態の情報提供できる他の情報源から収集されたデータ
EMA [17]	RWD は「患者の健康状態又は医療の提供に関連して従来の臨床試験以外の様々な情報源から日常的に収集されたデータ」と定義される。 従来の臨床試験のデータは、単群試験でも特に除外されるが、データが電子健康記録又は、他の観察データソースを介してリモートで収集された場合や通常のケアの条件下のみで収集された場合は、プラグマティック臨床試験のデータを含む。
厚生科学審議会[18]	RWD は、実臨床の環境において収集された安全性・有効性の評価できる各種電子的データを指す。
JPMA 医療用医薬品製品情報概要審査会[19]	リアルワールドデータ（RWD: Real World Data）には、実診療行為に基づくデータ（レセプトデータ、DPC データ、診療録、レジストリ等）、実診療の環境や条件に近づけたプラグマティック試験や非介入研究のデータも含まれます。実臨床における医療従事者や患者による“介入を受けていないありのままの”判断や行動が一部、あるいはかなりの程度反映されたデータともいえます。
ISPOR-ISPE 合同特別タスクフォース[20]	日常的な臨床診療中に生み出された、RCT 以外で得られたデータ

DPC：診療群分類、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、ISPE：国際薬剤疫学会、ISPOR：国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会、JPMA：日本製薬工業協会、RCT：無作為化割付試験、RWD：リアルワールドデータ

表 3 ISPOR、ABPI、RAND、IMI-GetReal によるリアルワールドデータの定義[16]。Value Health 2017; 20(7):858-65 の許可を得て改作。Copyright© 2017 国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会（ISPOR）。Elsevier Inc.により発行。無断複製禁止

組織	RWD の定義
ISPOR	従来型の RCT では収集されない意思決定に用いるデータ
ABPI ランド研究所	通常の臨床診療で起こっていることを説明する非介入的方法論によって得られたデータ 従来型の RCT では収集されない様々な種類の医療データの総称 医療分野の様々な情報源から取得され、患者データ、臨床医、病院、医療保険業者からのデータ、及び社会的データが含まれる
IMI-GetReal	従来型の RCT では収集されない医療介入の効果（例：利益、リスク、リソースの使用）に関するデータの総称 日常的な臨床診療の観察から前向き及び後向きの両方で収集され、臨床的及び経済的アウトカム、PRO 及び健康関連の QOL を含む（ただしこれらに限定されない） 患者レジストリ、EMR、観察研究等、多くの情報源から得られる

ABPI：英国製薬産業協会、EMR：電子カルテ、ISPOR：国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会、PRO：患者報告アウトカム、QOL：Quality of Life、RCT：無作為化割付試験、RWD：リアルワールドデータ

また、「日常的に収集される」をリアルワールドの概念を説明する重要な言葉であり、FDA ガイダンスと同じく、介入研究や割付研究から得られたデータも含み、従来型の RCT（Ph3 としてよく実施された二重盲検比較試験）から得られるデータは含まないことを意味する。

PhRMA Japan MAC WG1 が提案する RWD の定義は次のとおりである。「RWD は、様々なソースから

日常的に収集された患者の健康状態及び／又はヘルスケアの提供に関連するデータである。」（つまり、FDA の定義と同じ）

RWD の情報源について、定義では上記の記載に留め、以降のセクションで詳しく解説する。

2.4 RWD を扱う際の留意点

注：本書は、原著からの二次利用となります。

RWDは、個人情報の保護に関する法律（APPI）[22]及び関連する政府のガイドラインを含む、個人情報を使用するための法的枠組みの下で取り扱われなければならない。この法律と関連するガバナンス体制は、2つの重要な側面をカバーしている。1つ目は、改正個人情報保護法[22]において、診療データ等は「要配慮個人情報」とされ、研究への利用時にはオプトインが必要であることである。つまり、データを収集し使用するために患者の同意を得なければならない。しかし、日本の日常診療では、そのような同意取得は実施されていないことが多く、民間企業（製薬会社等）のアクセスは、主として、匿名化された患者データからなる商業データへのアクセスに限定されている。この状況を改善するためには、日常的に収集しているデータの収集・利用について、あらかじめ患者に説明し同意を得ることを義務付けるとともに、多くの日本人が研究に協力することが常識となるよう改善が進むことが期待される。現在、学術研究者や学会が学術研究の目的で診療データを扱う場合は、同法の第76条1項[22]により、適応外となり、事前の患者の同意取得は必須ではない。

2つ目は、RWDの匿名加工である。NHIAでは、医療機関等は、主務府省（内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省等）の認定を受けた事業者に対し、患者へのオプトイン不要で、オプトアウトの手続きにより、診療データを提供することができる。これにより、認定事業者は医療機関から直接患者の個人データを収集し、すべてのデータを個人レベルで連結することが可能となる。RWDを用いた研究が飛躍的に促進される可能性がある。2019年12月に初めて、ライフデータイニシアティブ（LDI、認定匿名加工医療情報作成事業者として）とNTTデータ社（認定医療情報等取扱受託事業者として）が認定

され、2020年1月から稼働した[23]。さらに最近、2020年6月に医師会医療情報管理機構（J-MIMO）が認定匿名加工医療情報作成事業者として、ICI株式会社（ICI）と日鉄ソリューションズ株式会社（NS Solutions）が各々、認定医療情報等取扱受託事業者として認定された[24]。しかし、現時点では株式会社日本医療データセンター（JMDC）やメディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV）等の主要な商用データベース業者は認定されていない。MDVは、医療機関側で匿名加工したデータを収集しているが、その匿名加工医療データが基準を満たしているかの評価は国からされていない。これらの商用データベースが使用に適さないと判断されるリスクがあることに留意する必要がある。早期により多くの認定事業者が稼働し、RWDを取扱う環境改善が望まれる。

2.5 利用できるRWDのデータソース

RWDの定義を正確に行う、又は正しく理解するために、利用できるデータソースとRWDを収集する研究デザインの考察は必要不可欠である。FDAはRWDの定義（表2）でデータソースのいくつかを例示した[15]。しかし、そのRWDの定義では研究デザインには言及せず、RWEの定義（表4）において研究デザインについて言及している[15]。ここでは、まずRWDのデータソースを考察し、RWDを収集する研究デザインについては2.6で考察する。

データソースの分類方法は様々あり、新たに創出されるものも想定される。RWDのデータソースのすべてを挙げるのは困難であるが、「日常生活で起こり得る手順から得られる健康状態や医療に関する情報、及び個人情報（職業、年収等）の記録」が概ね該当すると考える。

表4 FDA、EMA、厚生科学審議会、日本製薬工業協会（JPMA）医療用医薬品製品情報概要審査会、及びISPOR-ISPE 合同特別タスクフォースによるリアルワールドエビデンスの定義

組織	RWEの定義
FDA [15]	リアルワールドエビデンスとは、RWDの解析から得られた、医療製品の使用方法や潜在的なベネフィット又はリスクに関する臨床的エビデンスである。 RWEは、大規模単純試験を含む無作為化割付試験、プラグマティック臨床試験、観察研究（前向き及び/又は後ろ向き）を含むがこれらに限定されない、様々な研究デザイン又は解析によって生み出すことができる。
EMA [17]	RWEは、RWDの解析から得られた情報と定義される
JPMA 医療用医薬品製品情報概要審査会[19]	RWDから導き出されたものをリアルワールドエビデンス（RWE; Real World Evidence）といいます。RWEは、様々なバイアスの混入の可能性があるので、広告資料に用いる場合には、慎重な対応が求められます。
ISPOR-ISPE 合同特別タスクフォース[20]	RWDの解析から得られたもの

EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、ISPE：国際薬剤疫学会、ISPOR：国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会、JPMA：日本製薬工業協会、RWD：リアルワールドデータ、RWE：リアルワールドエビデンス

注：本書は、原著からの二次利用となります。

なお、日常生活で起こり得る手順には、FDA が述べているように介入や割付も有り得ると考える (2.6 を参照)。

RWD のデータソースの例を表 5 に示す。一次データは研究目的のために収集されたデータで、二次データは研究以外の目的のために収集されたデータである。ハイブリッドデータは、一次データと二次データの両方を含む。

2.6 RWD を収集できる研究デザイン

文献の調査と一連の利害関係者へのインタビューの結果、RWD を収集できる研究デザインが報告された。回答者の 53% が、RCT 以外の研究デザインで RWD を収集すると回答した[16]。留意点として、RCT 以外の研究デザインという回答には、「従来型の RCT 以外」という回答が含まれている (この用語は、Ph3 で一般的に実施されている二重盲検比較試験を指していると考えられる)。

FDA は、Sherman 他の論文[21]や彼らが公表している RWE の定義 (表 4) [15] で研究デザインについて言及している。FDA の考えの要点は次のとおりである。

- 介入や割付の有無に基づいて RWE か否かの区別をしてはいけない (最も重要な事項)
- リアルワールドの研究と介入や割付の概念は完全に合っている
- 従来型の RCT (二重盲検比較試験) 以外の割付は RWD を収集する研究デザインである

- プラグマティック臨床試験と大規模単純試験で、有効性 (efficacy の意味の) データではなく、有効性 (effectiveness の意味の) データを収集する
- プラグマティック臨床試験は、柔軟性が高いデザインとすることを勧める
- 大規模単純試験は、極力、対象患者の選択基準を広げることと、可能であれば保険請求データを使用することを勧める

前述のとおり、我々は、「従来型の RCT 以外の研究デザインは、RWD を収集することができる」と考え、以下に RWD を収集できる研究デザインの例を挙げる。

- 大規模単純試験 (Large Simple Trial, LST)
- プラグマティック臨床試験 (Pragmatic Clinical Trial, PCT)
- 観察研究
- RCT への追加試験

しかし、RCT 以外の個々の事例を考えた場合、RWD/RWE を創出しているか否かは、議論の余地がある。たとえば、実践的な RCT からのデータは RWD/RWE と見なされるが、従来型の RCT からのデータは違う。その為、我々は例示した研究デザインを RWD を収集する研究デザインと言わず、RWD を収集できる研究デザインと含みのある表現にした。

図 2 は、現在の RWD の定義間の違いを理解するのに非常に役立ち、取り扱うデータソースの違いがわかる。

表 5 リアルワールドデータのデータソース

分類	例
主要なデータソース	電子カルテ 保険請求と支払いデータ 薬剤レジストリ、疾患レジストリ 家庭での使用を含む患者によって生み出されるデータ モバイルデバイス等で、健康状態を報告する他のソースから収集されたデータ 健康調査 医療機関、臨床医 ソーシャルメディア 薬局データ 臨床データベース
一次データ	医療サービスと臨床試験 医療機関で得たデータ (例: 臨床観察結果、処置・検査・処方薬、インタビュー・調査・QOL 評価) 医療機関の外で得られたデータ (例: 地域社会でのインタビュー・調査、体に装着できる装置 [wearable devices]、自宅用測定装置 [血圧、血糖値、血中酸素濃度]、患者報告アウトカム)
二次データ	個々の患者の診療中の診療記録 (紙、電子) 金銭上のやりとりを含む診療報酬請求 政府により日常で収集されているデータ (例: 誕生・死亡・結婚・離婚・住所 (いくつかの国で)、ワクチン接種歴、疾患スクリーニング結果、癌レジストリ、労働衛生、その他)
ハイブリッドデータ	一次データと二次データの両方を含むデータ

EMR : 電子カルテ、QOL : Quality of Life

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

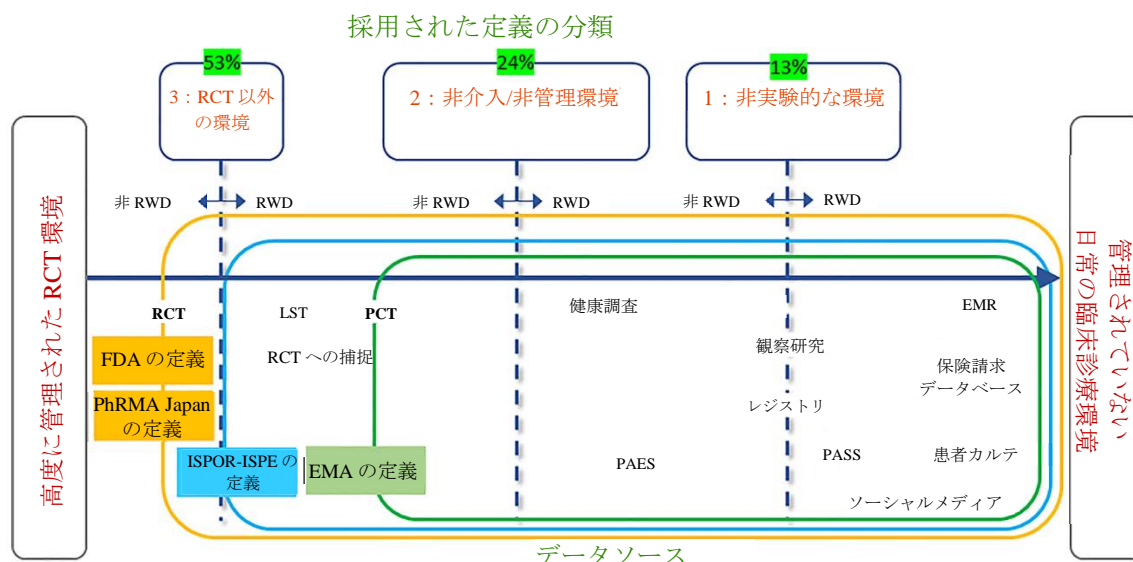


図 2 リアルワールドデータの定義とデータソース。
Value Health 2017; 20(7):858-65 の許可を得て Makady 他 の論文 [16] から改変。Copyright© 2017 国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会 (ISPOR)。Elsevier Inc. により発行。無断複製禁止。EMR：電子カルテ、LST：large simple trial、Obs：観察、PAES：承認後有効性試験、PASS：承認後安全性試験、PCT：

Pragmatic Clinical Trial、RCT：無作為化割付試験、RWD：リアルワールドデータ、EMA：欧州医薬品庁、FDA：米国食品医薬品局、ISPOR：国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会、ISPE：国際薬剤疫学会

とができる。

2.7 RWE の定義の提案

FDA は RWE を「リアルワールドエビデンスとは、RWD の解析から得られた、医療製品の使用方法や潜在的なベネフィット又はリスクに関する臨床的エビデンスである。」と定義している (表 4) [15]。その他の組織による RWE の定義も表 4 [15, 17–20] に記載する。RWE は、単なる RWD の集積結果でなく、適切な研究計画の下、科学的な評価により導き出される結果である。FDA と国際薬剤経済学・アウトカムリサーチ学会 (the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) と国際薬剤疫学会 (the International Society for Pharmacoepidemiology, ISPE) の合同特別タスクフォースは共に analysis という用語で科学的評価を表現している。一方、2.1 や 2.2 で述べたとおり、我々の活動は、FDA のスコープより広く、HTA、患者や介護者の疾病負荷 (disease burden)、対象疾患の選択、疾患の自然経過、疾患の発症率と有病率、興味ある安全性イベントのバックグラウンド発生率、治験対象のリクルートの目的で RWD をしばしば解析している。これらを RWE と見なし、RWE の定義を次のように提案する。

PhRMA Japan MAC WG1 による RWD の定義：「RWE は RWD の解析から得られたエビデンスである」。

RWE の定義を明確にすることで、私たちの活動における RWE の範囲を明確に設定し、誤解を避けるこ

2.8 RWE を創出する際の留意点

RWE を目的とした解析は難しい。RCT のランダム化により未観測の因子も含めて群間の偏りを小さくできるが、RWD を使った研究の多くは、研究デザインによる偏りを制御することができない。そのため、データ収集が終了した後に統計学的手法を用いて、交絡因子を調整することが重要である。バイアスを扱うための統計的方法論はいくつかある (例：Propensity Score マッチング、操作変数) が、それらは観察されていない交絡因子を制御できないか、非常に強い仮説を立てられない。そのため RWE を解釈するには、バイアス、交絡因子及び研究の限界について慎重な考察が必要である。研究結果報告書又は医学雑誌の論文のいずれにせよ、結果を報告する場合、潜在的な交絡因子やバイアスがどのように考慮され、対処されたのか、研究の限界は何かを明確に述べる必要がある。医療従事者に提供する資料に RWE が記載される場合には、研究の限界を明記することが肝要である。

2.9 日本のデータベース

日本のデータベースについて、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団の報告書 (平成 30 年度「革新的な治療薬の創出に向けた創薬ニーズ等調査研

注：本書は、原著からの二次利用となります。

究」) [18]、OHE (Office of Health Economics) report (Data Governance Arrangements for Real-World Evidence in Japan) [25]、日本薬剤疫学会「薬剤疫学とデータベースタスクフォース」による「日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査」[26]にて詳細な報告がなされており、大変参考になる。

続くセクションでは、日本の主要なデータベースについて、主要なデータソースの種類別に分類して説明する。

2.9.1 レジストリ

レジストリは、「疾患レジストリ」、「患者レジストリ」、「疾患登録システム」と呼ばれることがあり、レジストリは特定の疾患を有する患者の詳細なデータを多くの施設から収集・登録するシステムである。予めリサーチ・クエスチョンを決めて研究計画に従って必要なデータを収集する場合と、予めリサーチ・クエスチョンを定めず広くデータを収集した後から設定して必要なデータを抽出して利用する場合がある。参加が義務付けられているものや任意参加のものがある。レジストリの長所は、疾患固有の臨床情報やアウトカム情報を収集しているものが多いことである。

厚生労働省主導のクリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) 推進支援事業[27]があり、日本医療研究開発機構 (AMED) が事業を推進している。CIN プロジェクトは、患者レジストリやコホート研究の臨床開発への利活用を促進することで、日本国内における新しい医薬品・医療機器等の臨床開発を活性化させることを目指している。

CIN の主な目的は以下のとおりである。

- 患者レジストリの活用を促進し、日本国内における医薬品・医療機器等の効率的な臨床開発を支援する CIN 推進拠点の構築
- 国内に存在する患者レジストリに関する情報を収集し、それらの検索システムを構築・公開して、継続的に運営すること
- 患者レジストリの構築、活用について、研究者、企業、患者への情報提供・相談実施等を行うこと

これまでは、各レジストリ等が異なった組織により運用されて、情報が一元化されていなかったため、研究者や企業が臨床開発に利用しづらかったが、情報が一元化し、レジストリの検索システムが整備したことが、CIN の大きな成果である。レジストリの検索システムは、検索機能が充実しており、日本の約 500 のレジストリが公開されている[28]。フリーテキストでの検索に加え、ICD-10 分類による対象疾患又は疾患領域、画像データ、ゲノムデータ、オミックスデータの有無でも検索できる。

CIN は、医学研究開発の効率化を目指している。CIN のレジストリの使用目的の概要を、表 6 [29]に示す。以下に国内の主な疾患レジストリを記載した。

1. 全国がん登録

「がん登録等の推進に関する法律」に基づく強制力があるレジストリである[30]。全国がん登録は、がんと診断された全患者データを登録し、国立がんセンターにて集計・分析・管理する仕組みであり[31]、年間推計 85 万件を超える情報が収集されている。日本におけるがん対策の立案と評価に必要ながんの有病率、死亡率、生存率、診療実態に関するデータの集計・分析が行われている。集計・分析結果は、国立がん研究センターホームページ、*Japanese Journal of Clinical Oncology* (日本臨床腫瘍学会誌) の *Cancer Statistics Digest* (がん統計ダイジェスト) 等で公開されている。

表 6 クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) におけるレジストリの使用目的[29]

用途	内容
1 市場調査	患者数や地域分布等から製品の開発可能性を検討
2 治験計画作成	治験参加見込み患者数、自然歴等から精度の高い治験計画を作成
3 治験実施可能性調査	治験候補者数、同意見込み状況等から、精度の高い実施可能性を検討
4 治験リクルート	登録した患者を候補者として、治験や臨床研究に効率的に組み入れ
5 治験の対照群データ	患者自然歴を把握し治験の対照群データとして利用 (効能追加時等)
6 介入群データ	適応外使用等のデータを薬事申請において介入群データとして利用
7 製造販売後調査	副作用等の発生状況等を把握
8 治療最適化の研究	医薬品や医療機器の実臨床における使用方法の最適化、医療経済的効果の測定、治療コスト評価等の実施

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

2. National Clinical Database (NCD)

日本外科学会の NCD は、日本における外科系医療の現状を把握するため、日本外科学会を中心に外科系の 10 学会が協力して作られたデータベースである [32-34]。日本で一般外科医が行っている手術の 95% 以上をカバーし、年間 150 万件以上が入力されている。ビッグデータに基づいた手術リスク評価も可能になり、インターネット上で患者情報と術式を入力するだけで手術リスクが瞬時に表示されるシステム (Risk Calculator) も運用が始まっている。各施設の成績と全国平均との比較も可能であり、個々の施設での医療の改善に役立っている。また、手術だけでなくがん登録データとしての機能も付加されおり、乳癌、膵癌、肝癌の全国データが集積されようとしている。

3. Japan Cardiovascular Surgery Database (JCVSD)

JCVSD は、成人部門と先天性部門に分かれている。日本の心臓血管外科手術について、どのような手術がどれくらいの危険性でなされているのか、また、手術前の状態が良好な患者と重症患者とで手術の危険性にどの程度違いがあるのかを全国規模で研究することを目的に運用されている [35, 36]。

4. J-DREAMS

J-DREAMS (Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System) は、日本の糖尿病患者のデータベースを構築して糖尿病治療の実態を把握し [37]、どのような患者が多いのか、どういう患者に対してどういう治療をするのが最適なのか等を調べることで日本の糖尿病治療の質を高める方法を検討している [38]。国立研究開発法人国立国際医療研究センターと日本糖尿病学会が共同して運用している。

5. JROAD、JROAD-DPC

JROAD (Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases) は、日本の循環器診療の実態調査を行い、得られたデータに基づいて、循環器診療の質を向上させるための基本的な資料を作成することを目的としている疾患レジストリである [39, 40]。事業の 1 つとして、JROAD 参加施設の内、DPC 対象施設の循環器疾患 (急性冠症候群、心不全等) に関する入院から退院までの診療データベースを構築が進められている [41]。4 年間で延べ 360 万件のデータを集積し、心筋梗塞症例 16 万件、心不全症例約 50 万件を含む。事務局は国立循環器病研究センターに設置され、日本循環器学会 (JCS) が運営している。JROAD-DPC の課題は、同一病院の入院による再入院は追跡可能だが他施設に入院した場合は追跡困難であること、ST 上昇の心筋梗塞の一般的な臨床的な分類と DPC により可能な分類に解離があること、重症度の指標について心筋梗塞 (Killip 分類)、心不全

注:本書は、原著からの二次利用となります。

(ニューヨーク心臓協会分類) 以外は情報が乏しいこと等である。現時点では JCS 会員のみがデータにアクセスできるが、企業がアクセスすることについて検討が開始されている。

6. 日本脳卒中データバンク

日本脳卒中データバンクは、日本の脳卒中の診療実態を把握されるために構築されたデータベースである [42, 43]。15 万例を超えるデータが蓄積されており、国立循環器病研究センターが運営をしている。

7. J-CKD-Database

J-CKD-Database は、予後調査等の縦断研究も可能にする全国規模の包括的慢性腎臓病臨床効果情報データベースの構築を目的としている [44, 45]。日本腎臓学会が運用している。

8. National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa)、NinJa-BioBank

NinJa は、薬物治療や整形外科的治療介入による日本の関節リウマチ患者の病状や身体機能の改善度、種々の有害事象の発生状況を調査するために構築されたデータベースである。1.5 万人を超える患者のデータが蓄積されている。NinJa は国立相模原病院が運営している [46]。NinJa-BioBank は、関節リウマチ患者の関節手術時に採取できる組織を用いた研究体制の拡充をはかりつつ、滑膜と骨髓血を用いた橋渡し研究を行い、薬物治療後もなお残るリウマチの病態解明を目的としている。国立病院機構 (NHO) を中心とした共同事業として実施している。

9. SCRUM-Japan

SCRUM-Japan は、患者に最適な治療薬を届けるために、がんの遺伝子変化を調べるプロジェクトである [47, 48]。質の高い最新の遺伝子パネル検査を用いて、研究者は、希少な遺伝子変化を含む、がんの原因となる複数の遺伝子変化を同時に調べ、個々の患者に最適な治療法の選択や登録可能な新しい薬の治療を調べる。肺がん患者を対象とした LC-SCRUM-Asia (旧 LC-SCRUM-Japan) と、広範な固形がん患者を対象とした MONSTAR-SCREEN (旧 GI-SCREEN-Japan) の 2 つのプロジェクトが進行中である。国立がん研究センター東病院が運営している。2018 年時点で製薬企業 17 社と共同研究を実施しており、過去 2 年間でさらに 3 社が参加している (OSM 図 2) [49]。研究代表者は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、厚生労働省と新薬承認に必要な基準について協議を開始している。

10. 日本外傷データバンク

日本外傷データバンクは、外傷診療の質を向上のため外傷データを集積・解析を行っている[50-52]。日本救急医学会と日本外傷会が運用している。

2.9.2 保険者ベース

診療報酬請求データベースは、請求の目的で医療機関から健康保険組合に送信された請求明細書を利用する。実施された手順と使用された薬に関する説明が記載されているこれらの請求明細書は、日本では「レセプト」と呼ばれている。健康保険レセプトデータの長所は、患者追跡性の高さである。医療機関が異なっても、一個人への保険償還の対象となる医療行為に関しては、すべてのデータがその個人の健康保険レセプトデータに集約される。短所は、臨床検査結果が殆ど得られないこと、「死亡」データの信頼性が低いこと、高齢者が圧倒的に少ないことである。日本では、これまで健康保険レセプトデータベースを臨床研究に応用する試みが遅れていた。現在、健康保険レセプトデータベースが徐々に整備され、臨床研究への活用が盛んになってきている。レセプトデータ、DPCデータは、電子カルテデータと異なり、全国共通のフォーマットであるため他施設のデータと連結することは比較的容易である。

1. National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Check-up (NDB)

NDBは、「高齢者の医療の確保に関する法律」[53-55]に基づき、厚生労働省が匿名化されたレセプト情報及び特定健診・特定保健指導情報（メタボ健診の検査データ、問診データ、保健指導）を2009年より全国から収集して構築した巨大なデータベースである。厚生労働省は2013年からNDBデータの第三者提供を開始し、主に研究者向けにNDBデータを制約付きで公開している。これまで民間企業へのデータ公開は実施されていないが、日本政府により公開が決定されており、これを実施するための準備が進んでいる。

NDBの強みは、対象集団が日本国民のほぼ全員であり、保険診療のほぼすべてが網羅されている点、保険者からデータを収集しているので患者が異なる病院を受診しても患者の追跡性が担保されている点である。NDBは、世界でも有数の規模と悉皆性を持つデータベースであり、高齢者のデータも多く含まれるという特徴を有する。一方、NDBデータ利用には、死亡の情報がない、厳格な申請システム、利用承諾からデータ入手まで長時間を要すること、データハンドリングの困難さ、データそのものの限界（患者のリスクや重症度を調整する情報が不足している）といった課題がある。

2. JMDC Claims Database（保険者ベース）

保険者ベースのJMDC Claims Databaseは2005年より健康保険組合から集められたデータからなるデータベースであり、その半数近くが特定健診データと連結されている[56, 57]。株式会社JMDCが有償で提供していて、民間企業も利用できる。累積母集団数は約560万人（2018年6月時点）である。患者毎に一意的なIDが付与されて、転院や複数施設受診があっても縦断的に追跡が可能である。NDBデータと異なり家族IDもあるため、妊産婦と児を関連づけることが可能である。弱みは、NDBに比べて患者数が少なく一般化可能性は優れないこと、健康保険組合のデータしかないため後期高齢者医療制度のデータが含まれないこと、臨床検査値のデータが利用できないことである。

3. メディスコープ

メディスコープは、JMIRIが有償で提供する特定健診・レセプトデータであり、民間企業も利用できる[53, 58]。2010年からデータが収集され、データは全レセプト種別（歯科含む）のほぼすべての項目（臓器移植、コメント欄は除く）を含む。累積患者数は約666万人（2018年時点）である。JMDC Claims Databaseと同様に患者毎に一意的なIDが付与され、転院や複数施設受診があっても縦断的に追跡が可能である。JMDCデータベースと異なる強みは、データの項目が豊富である点である。弱みは、JMDCと同じくデータ規模が比較的小さく、健康保険組合のデータしかないため高齢者医療制度のデータが含まれないことである。

2.9.3 医療機関ベース

医療機関ベースのデータベースは、医療機関が保有する電子カルテ、レセプト、及びDPCデータを連結している。長所として、日単位のデータ及び臨床検査結果等、より詳しいデータが得られることである。短所として、複数の医療機関で診療を受けた場合に、異なる医療機関のデータを連結することが困難であり、転院した場合に追跡ができないという課題がしばしばある。

1. EBM Provider®

EBM Provider®は、MDVが有償で企業に研究目的で提供している診療データベースである[53, 59]。急性期医療機関を対象とした、入院、外来の診療データベースであり、2008年からデータが収集されている。現在、750を超える急性期医療機関より収集した診療情報からのデータベースと、二次利用の許諾を得た約250の医療機関に限定したデータベースを構築している。強みは、実患者数が2900万人を超え

（複数医療機関受診は重複カウント；2019年12月時点で2984万人；2018年1月1日から2018年12月31日までの1045万人）、JMDCデータベースに比べて

注：本書は、原著からの二次利用となります。

多いこと、後期高齢者のデータを含むこと、対象患者の約1割は臨床検査値データの利用が可能であることである。弱みは、対象患者が急性期医療機関を受診する重大な疾患等を有する患者のデータに限定されること、患者の追跡期間がJMDCに比べて短くなること、MDVは各DPC病院で匿名データを収集するため、患者の名寄せが行われておらず、転院等医療機関をまたいだ患者の追跡ができないことである。

2. Medical Information Database Network (MID-NET)

PMDAは、医薬品の安全対策業務の一環としてMID-NETを運営している[53, 60, 61]。MID-NETの協力機関は23病院で、2009年よりデータが収集され、現在、約400万人の患者情報を有する。オンデマンドで各医療機関にデータ抽出を依頼し、データはSS-MIX (the Standardised Structured medical information eXchange) 2形式で提出される。データはレセプトデータに加え検査値結果も含まれる。強みは、ほぼリアルタイムで情報が利用できること、データの品質管理が確保されていること、データの信頼性が高いことである。弱みは、規模が小さく一般化可能性が優れず希少疾患等の研究には不向きなことである。

3. RWD データベース

一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構(HCEI)は全国自治体と契約の上、2003年から匿名加工したデータを収集し[53, 62]、現在、全国120自治体9学年分(小学校1年~中学校3年)の約15万人の学校健診記録と全国174医療機関、約1900万人のレセプトデータ、DPCデータ、電子カルテデータからなる診療情報データを匿名化して有している。HCEIの委託を受けて、リアルワールドデータ株式会社がデータベースの構築支援と運用を行っている[53, 63, 64]。医療の実態や薬剤の効果、安全性等の調査により、医療の質や公衆衛生の向上につなげる取り組みを行っている。

4. 診療情報分析システム(MIA)及びNHO診療情報集積基盤(NCDA)

NHOは2010年からMIAを運営しており、NHOの143の病院すべてのレセプト及びDPCデータを蓄積している。2016年からNCDAも運営しており、SS-MIX2形式で二次利用が可能である[53, 65, 66]。MIA及びNCDAへのアクセスは、NHOのスタッフ又はNHOのスタッフと共同研究を行う人に制限されている。NHOのスタッフと共同研究を行う前に、NHOによる承認を得る必要がある[65]。

5. 徳洲会メディカルデータベース

徳洲会グループは約70病院を含む約340医療介護施設からなり[67]、グループ内での情報の一元管理ができていて[68]。2009年から収集されたレセプトデータ、DPCデータ、EMR情報等の連結データベース

を用いた臨床研究が実施されている。

6. DPC データベース

DPC制度は、閣議決定に基づき2003年に導入された、急性期入院医療を対象とした診療報酬の包括評価制度である。DPCは日本独自の診断群分類であり、患者と診断(Diagnosis)と処置(Procedure)に応じて分類し、分類毎に1日当たりの入院費用を定めた医療費の計算方式である。一般社団法人診断群分類研究支援機構は、全国のDPC病院から個別に同意を得た上で、各医療機関から匿名化されたDPCデータを収集し、研究者向けにデータを提供している[69]。DPC制度を採用する病院は1730院(2018年4月時点)であり、その他の病院は従来の出来高方式で医療費を算定している。厚生労働科学研究・DPCデータ調査研究班が収集するデータは年間症例数700万件をこえる。DPCデータベースを活用した臨床研究論文は数百編刊行されている。DPCデータベースは日本の様々なRWDのデータソースの中で最も研究成果を挙げており、医療に最もインパクトを与えているデータベースである[70]。

7. 電子カルテ(EMR)データベース

電子カルテデータは、バイタルサイン、血液検査結果、画像診断データ等の情報が取得できる。電子カルテ由来のデータベースは、カルテのテキストデータの構造化により、交絡因子の調整に有用な情報が増えることが期待されている。例えば、リアルワールドデータ社のデータベースのように、電子カルテとレセプトデータの両方が格納されているデータベースについては、電子カルテをゴールドスタンダードとして、レセプトデータ(保険請求データ)と比較することにより、バリデーション試験が実施可能である。また、レセプトやDPCデータでは慢性腎不全患者を抽出するためには病名を用いるしかないが、電子カルテデータを利用すれば推算糸球体濾過量(eGFR)を用いて正確に慢性腎不全患者を定義できる。このような理由から、レセプトデータやDPCデータに加えて電子カルテ由来のデータを導入したデータベースの構築が進んでいる。

2.9.4 調剤薬局ベース

調剤薬局ベースのデータベースは、健康保険組合に送信される処方明細書(又は「調剤レセプト」)を使用する。レセプトには、入院、外来、歯科、調剤の4種類がある。調剤レセプトデータの長所は、日本の処方せんが4日間のみ有効のため、処方と処方記録がほぼ一致していると考えられることである。短所は、調剤レセプトデータには臨床検査結果、診断、処方理由がないことである。

注:本書は、原著からの二次利用となります。

1. IQVIA National Prescription Audit (NPA) データ

IQVIA NPA データは、IQVIA ソリューションズ ジャパン株式会社が管理する日本全国の調剤薬局、約 9200 店舗をデータソースとする調剤レセプトデータベースである[53]。2015 年（一部は 2008 年）よりデータを収集し、現在、日本全国の院外処方箋の約 18.7% をカバーしている。データ項目には、調剤内容である薬剤・数量・用法用量の他、患者の年齢や性別等が含まれる。

2. 株式会社医療情報総合研究所 (JMIRI) 処方情報データベース

JMIRI 処方情報データベースは、JMIRI が管理する日本全国の調剤薬局、約 2550 店舗をデータソースとする調剤レセプトデータベースである[53, 71]。データ項目には、調剤内容である薬剤・数量・用法用量の他、処方医の所属診療科名、病床数区分等の情報が含まれる。

2.9.5 その他

パーソナルヘルスレコード (Personal Health Record, PHR) は、個人の健康・医療・介護に関する情報のことである。今、国として、PHR を中心として医療データの活用に取り組んでおり、各個人が自分のそれら情報を生涯にわたって時系列的に管理・活用することによって、自己の健康状態に合った優良なサービスの提供を受けることができることを目指している。

総務省が 2016 年から研究を進めている PHR モデルでは、まずは個々が自分のライフステージに応じたアプリケーションを取得する。アプリケーションは関係団体や組織から配布される。これらのアプリを通じて、本人同意のもと、個人の医療情報や健康情報が時系列で収集される。AMED が PHR アプリケーションの開発を公募し、いくつかの PHR モデルが採択され、実施中である。今後、そのようなデータがデータベースとして活用される日は遠くない。

政府主導の PHR の取り組みに加えて、一部の民間企業は、患者及び潜在的な患者から健康情報を直接取得し、商用利用のためのデータベースを構築している。これらのデータを利用するメリットは来院・入院時以外の患者の状態に関する情報の取得や、患者の主観によるアウトカムが取得可能であることである。

1. National Health and Wellness Survey (NHWS)

株式会社社会情報サービスが管理する主要 10 か国のべ 200 万人以上の一般生活者を対象としたアンケート調査に基づく患者データベースである。1998 年以降よりデータ収集が開始され（日本のデータは 2008 年以降）、毎年 25 万人以上の成人の一般生活者

を対象にアンケート調査が実施されている[53, 72]。データ項目には、165 以上の疾病・症状に関する有病、診断、治療の他に、QOL、労働生産性と活動障害、重症度や併発症、使用薬剤、医療に対する考えや行動に関する情報が含まれる。

2. 被験者ボランティアデータベース

このデータベースは、3H メディソリューション株式会社が管理し、2009 年に設立された治験情報サイトに登録された約 75 万人（2021 年 2 月現在）の会員の情報に基づいたデータベースである[73]。データ項目には、既往、現病、使用薬剤、採血データの情報が含まれる。

2.10 利用可能なデータベース調査

日本薬剤疫学会「薬剤疫学とデータベースタスクフォース」は、日本で臨床疫学や薬剤疫学に応用可能なデータベースの特徴を調査し、下記の連結で日本語と英語で公開している。

http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf (日本語)

http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_E.pdf (英語)

薬剤疫学会が 2019 年 9 月 25 日時点で報告した日本で利用可能なデータベースの概要（データベース名、内容の概略、管理者、総登録患者数、データ期間等）を OSM の表 1 に示す[53]。

3 日本における RWD と RWE の課題

本セクションの目的は、RWD と RWE が日本に提示する主要な課題を概説し、それらに対処できるアプローチをレビューすることである。

3.1 日本での RWD へのアクセス

日本では、保険請求データ、国民健康診断データ、DPC データ、及び電子カルテデータ等の RWD へのアクセスは制限されている。最近の Office of Health Economics (OHE) の報告書では、これらのタイプの保険会社/病院ベースの RWD に関する日本のデータ管理体制の現状が概説されている[25]。日本で RWD にアクセスして研究を行う際には、APPI [22]と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（倫理指針）」[74]の遵守に注意を払う必要があった。日常的に収集された匿名化されていない診療データを使用する場合には、「要配慮個人情報」を扱うため、被験者からインフォームドコンセントを取得する必要があると APPI は規定している[22]。倫理指針[74]には、APPI [22]を臨床研究、特に観察研究に適

注:本書は、原著からの二次利用となります。

用する際の説明が記載されている（たとえば、プロトコルにおける個人情報の取り扱いの説明や研究の実施に関連して取得された個人情報の取り扱いについて）。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」文書[75]には、「個人情報」という用語が300回以上使われており、個人情報の保護が重要な問題であることを示している。APPI [22]と倫理指針[74]は、これまでのところ相互に補完し合っている。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」[74]と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針ガイダンス」[76]は、2021年3月23日に統合された。その理由は、両ガイドラインに記載されている手順に多くの共通点があり、臨床研究の多くが両ガイドラインに準拠して行われていたためである。統合された倫理ガイドラインである「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（統合倫理指針）」[77]は、倫理指針[74]のプライバシー原則と手順を継承している。APPI [22]と統合倫理指針[77]も臨床研究における個人情報の保護に関して相互に補完し合っている。

日本の法律と統治体制は、2つの重要な側面を取り扱っている。1つは、日常的に収集されているデータの収集とその使用のための患者同意であり、もう1つは、日常的に収集されるデータの個人の匿名化である。学術研究者や学会が学術研究の目的で診療データを扱う場合は、個人情報保護法の個人情報の使用の適応外（個人情報保護法第76条）となる[22]。これらの取り決めの結果、日本におけるこの種のRWDの大部分は、アカデミアの研究者や組織のみに公開されている。民間企業が利用できるのは、個人が特定できないよう匿名化したデータを利用した商業的に利用可能なデータベースのみである。特に、最も頻繁に使用されている商用データベースは、JMDC Claims Database、MediScope、EBM provider®（MDVが管理）である。これらのデータベースは、厚生労働省がアカデミアグループに提供する利用できるデータベース（NDB、DPCデータベース、介護保険データベース等）と比較して一般的に小さい。このことは、他の多くの国と同様に、民間日本の患者と公衆衛生にとって有益になり得るはずの研究が、最適と思われる量よりも少なく民間企業によって実施されていることを意味する。

また、個人情報の保護に関しては、研究主体毎に適応される法律が異なるという課題がある。民間事業者（私立大学・学会、私立病院、民間企業等）は個人情報保護法を[22]、国の行政機関、国立研究所等は行政機関個人情報保護法を、独立行政法人、国立大学等は独立行政法人等個人情報保護法を、地方公共団体、公立大学、公立研究機関、公立医療機関等は個人情報保護条例を遵守する必要がある。学術研

注：本書は、原著からの二次利用となります。

究者や学会が学術研究の目的で診療データ等を取り扱う場合は、APPI [22]の適応外となるが、その他の法律や条例には適用される可能性があるため、個別に判断し、該当する法律に注意を払う必要がある。

欧州の個人情報保護の新しい取り組みである一般データ保護規則（GDPR）は、個人データの処理と移転に関する規則であり、日本の「個人情報保護法」よりも厳格な規則が定められている。欧州のGDPRでは、データの活用に関して公共の利益が優先されるが、日本の場合は、公共の利益は優先されない。

3.2 日本におけるデータベースの連結

RWDの別の課題は、異なるデータベースを連結する能力である。単一のデータベースでは、アウトカムが限定される場合がある。そのため、複数のデータベースから個人に関するデータを連結させることで、大きな付加価値をもたらすことができる。例えば、NDBは死亡データを有していないので、死亡データを有するデータベースとの連結はより包括的なデータセットを生み出すことが出来る。異なるデータセットの中央連結を開発し可能にすることで、既存の能力を拡張することが出来る。2006年、厚生労働省は、医療機関間で電子カルテを共有するための仕組み（SS-MIX）を開始した。PMDAのMID-NETは、この技術を利用して、DPCや検体検査結果を含めた電子カルテと健康保険請求データベースの連結を確立した。他の多くの国と同様に、患者の匿名性と患者の同意及び複数のデータベース保管者が存在するという事実により、データを連結することに関する重要な課題が残っている。

2018年に、データ連結とガバナンスを改善するため、NHIAが施行された。これを受け、内閣府等は、これまで、医療情報を収集、整理、処理して、匿名化された医療情報を作成、提供する事業者としてLDIとJ-MINOを認定し、また医療情報の収集や医療情報の匿名加工を取り扱う事業者としてNTTデータ社、ICI、NS Solutionsを認定し、NTTデータ社はLDIやJ-MINOから委託されて匿名加工データを扱う。これが、医療記録システムの相互運用性を最適化するための、全国的に合意され実施される標準ルールにつながるかどうかは、まだ不明である[25]。

3.3 RWD の評価

医療管理データソース及び保険請求データソースは、リコールバイアスがなく、データにアクセスしやすく、通常比較的サイズが大きいという利点がある。これらのデータの弱点は、潜在的な交絡因子に関する情報の欠如、疾患の詳細及び診断名の不確実性であり[78-80]、誤分類も問題となり得る。

RWD は、データの質だけでなく、データの関連性にも基づいて、「目的に適合」と評価されるべきである[81]。「目的に適合」評価は、回答されるリサーチ・クエスチョンの背景と、データの特徴が結果として得られる RWE にどのように影響するかに依存する。特定の RWD の情報源は、ある条件下では目的に適合しているかもしれないが、別の条件下では適当でない。データの品質は、データ処理の正確性、完全性、出所及び透明性（つまり、収集時点からデータベースへのデータの移行方法）に依存する可能性がある。関連性は、RWD が対象とする母集団を表しているかどうか、対象とする共変量とアウトカムを表す重要なデータフィールドが存在するかどうか（又は現在のデータフィールドから導出できるかどうか）を考慮する。

日本において厚生労働省は、NDB 及び DPC データベースの最新かつ正確な記録を維持する義務を負っている。最終的には、研究者が研究対象とするデータベースの特徴及び限界を理解し、結果を検証し、必要に応じて感度解析を実施することが重要である。

3.4 RWD/RWE の受入れ

既に議論されたように、様々な関係者において RWD の使用に対する関心が高まっているが、RWD と RWE 双方の信頼性に対する認識には障壁がある[78]。例えば、治療効果を実証するためには、従来型の RCT が、高い内部妥当性を有する臨床的証拠のゴールドスタンダードと考えられている。ランダム化は、患者選択、治療割付割付け及び転帰評価へのバイアスの可能性を最小限にする。殆どの RWE 研究は、しばしば保険請求データベース及び電子カルテからのデータに基づいているため、ランダム化は行われていない。患者はルーチンケアに基づく治療を受けるため、異なる治療を受けた患者の転帰を比較することは交絡バイアスの影響を受けやすい。RWE 研究は RCT よりも外部妥当性が高いが、内部妥当性は低く、意思決定者にとって懸念となり得る。

意思決定者が RWE の可能性を完全に受け入れるためには、結果と結果に至るプロセスが透明であることが必要である。RWD の質と内容は様々であり、研究の設計と解析は適切に実施される必要がある。

注:本書は、原著からの二次利用となります。

RWD/RWE の様々な側面について共通の基準やガイドラインを採用することへの支持が高まっているが、普遍的に受け入れられる方法論的基準が不足している。

3.5 RWE 創出のための基準とガイドライン

FDA は RWE 使用の推進を主導しており、2018 年末に RWE プログラム実施の概要を示すフレームワークを公表した[82]。FDA のフレームワークでは、RWD がどのように定義、収集、分析されるかに注目し、また、RWE 研究デザインに関するガイダンスを提供している。

規制分野以外では、ISPOR と ISPE が、RWD の収集と解析の基準と実践の改善に積極的に取り組んでいる。彼らの業績には、治療効果を確認する RWE 研究の優れた実施手順に関する推奨事項が含まれている[83]。推奨事項は次のとおりである。

1. 研究が検証的または「仮説評価的」（すなわち、特定の集団における明確な先験的仮説を検証する研究）又は探索的（すなわち、研究は主に考えられる治療効果を知るためのステップとして機能する）であるという演繹的宣言
2. 研究実施前に確認研究の実施計画書及び解析計画書を公的研究登録サイトに掲示する
3. 当初の確認研究の実施計画書及び解析計画との適合性又は逸脱を証明した確認研究の結果を公表する
4. 確認研究を再現する機会を提供する
5. 検証すべき仮説を作成するために用いたデータセットとは異なるデータセットについて確認研究を実施する
6. 著者は、研究への方法論的批判を言う人々と作業をすべきである
7. 研究の設計、実施、普及に主要な利害関係者を含める

3.6 報告基準

ISPOR/ISPE グループは、データベース研究の妥当性評価の再現と促進を目的とした報告ガイドラインの作成にも取り組んできた[20]。それには、データベース研究実施中の科学的意思決定の報告に関する勧告も含まれており、この様なタイプの研究の妥当性の頑強な評価を容易にするため、可能性のある複製を推奨する。再現性を向上させるための報告のための特定のパラメータとして以下が含まれている。

1. データソース：プロバイダ、抽出日、サンプリング、情報源データ範囲、データタイプ、連結、ク

- リーニング、データ・モデル変換
- 2. ダイアグラムを含む研究デザイン
- 3. 組み入れ/除外基準、研究登録日、除外の順序、登録期間、コード、ケア設定、ウォッシュアウト
- 4. エクスポートの定義、エクスポートの種類、リスクウィンドウ
- 5. 追跡期間の報告、追跡期間、打ち切り基準
- 6. 結果定義に関するレポート、イベントの日付、コード、頻度
- 7. 共変量定義のレポート、タイムウィンドウを含む
- 8. コントロールサンプリングに関するレポート
- 9. 使用された統計ソフトウェア

RECORD (REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data) 声明は、保険請求、電子カルテ、疾患レジストリ等、日常的に収集される健康データ (RWD) を用いて実施された研究の報告に関する指針を示している[84]。RECORDの声明は、疫学における観察研究の推奨報告に焦点を当てた STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) ガイドラインに基づいている[85]。

3.7 まとめ

RWD にはデータアクセスと連結に関する課題があり、RWE には意思決定者として受け入れる上での課題がある。これらの RWD と RWE の課題は、決して日本固有のものではなく、欧米諸国も同様の課題を抱えている。RWD と RWE に対する需要が高まるにつれて、意思決定者の信頼と受け入れを確保するためには、データの品質、データの関連性、解析の品質、研究デザイン、プロセス全体と報告の透明性に焦点を当てる必要がある。

4 今後の展望

4.1 迅速、同時多数の RWE 創出時代の到来

RWD を用いた研究は、米国は 1980 年代頃から行われている。日本では 2000 年半ばまでは、高血圧の分野をはじめ、RCT が盛んに行われていた。DPC は 2003 年から包括支払いのためのツールとして開始したが、2006 年に厚生労働科学研究・DPC データ調査研究班が、DPC データ (例えば、身長、体重、喫煙歴、がんのステージ等の米国メディケアより詳しい患者情報を含む) を用いた臨床研究を活発に行うようになった。DPC データを用いた臨床研究は、これまで数百編の報告があり、日本で最も研究報告が多い RWD の情報源を用いた研究の 1 つになっている。2010 年を過ぎてからは、RWD を用いた臨床研究に対

する環境整備へ政府や医学系学会が大きく動き、既存の RWD のデータベースの活用と同様に、利用できる RWD のデータベース (NDB、介護レセプト等情報、各医学系学会が運営する疾患レジストリ) が増えた。2010 年代後半に入り、厚生労働省が主導し、AMED が事業を推進するプロジェクトである CIN が始まり、日本における効率的な臨床開発のための環境整備が行われ、患者レジストリやコホート研究の臨床開発への利活用が促進された。また、GPSP 省令の改正に伴い、MID-NET が稼働し、医療機関が行う調査研究に加え、製薬企業が行う製造販売後調査への利活用が開始された。

RWD を用いた研究が、日本で活発になってきた背景は、まず RCT の実施費用が高いことと、RCT がしばしば、倫理面や実現性の点からできないためであった。RCT ができない部分を、RWD を用いた研究が補う形で、アカデミアを中心に広がってきた。現在は、臨床開発や製造販売後調査を効率的に行うため、患者レジストリやコホート研究の臨床開発や MID-NET を利用した製造販売後調査への利活用に、取り組んでいる段階にある。今後、患者レジストリやコホート研究の RWD を用いた研究、その他の RWD のデータベースを用いた研究が民間企業も含めて盛んになっていくことが予想される。

一方で、日本の RWD と RWE の課題は、セクション 3 で述べた (1) RWD へのアクセス、(2) データベースの連結、(3) RWD の評価、(4) RWD/RWE の受入れ、(5) RWE 創出のための基準とガイドライン、(6) 報告基準が指摘されている。さらに

(1) データの欠測、(2) 計算可能な表現型の必要性、(3) 標準化の欠如、(4) 独自の医療情報システムとの相互運用性の問題、(5) データの品質についても指摘されている[86-88]。

日本の RWD、RWE を取り巻く環境が整備され、これらの課題が解決された先の将来展望を、期待を込めて以下のように提案、予測する。

RWD へのアクセス、データの質

- 最終的には、すべての日本人が、日常の臨床診療で収集されたデータの使用についてインフォームドコンセント (電子的インフォームドコンセントを含む) を提供し、研究に協力することに誇りを持ち、研究への協力によりもたらされる利益を理解できるようになることが望ましい。これまで、このアプローチの実施には課題があった。第一に、患者が個人情報取り扱いや研究倫理に関して十分な知識を持っていないと考えられ、また、データを提供することの重要性が明確でなく、RWD を用いた研究からもたらされる利益について患者が認識していないとも考えられる。これらの課題

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

を解決するために、日本政府は企業が個人情報を匿名化できるアプローチを採用している。ただし、このアプローチでは、大量のリソース（時間、コスト、労力等）が必要となる。さらに、このアプローチにより、RWDの使用料が高くなり、データ利用の即時性が失われ、重要な情報が収集されなくなる可能性がある。代わりに、日本政府が個人情報や研究倫理、その研究の利用に関して一般市民を教育する等の対策を実施し、理解と協力を高めることを提案する。データの匿名化に必要なリソースが削減され、匿名化作業が簡素化されれば、代わりにそのリソースを教育とインフォームドコンセントの取得に使用できるようになる。教育とインフォームドコンセントに関連するコストは、匿名化に必要なコストよりも低くなる可能性があり、リソースをより効果的に利用できるようになる。これらの対策を実現することにより、より多くのRWDが生成され、民間部門がデータベースにアクセスできるようになり、より高品質のRWEをより迅速に作成できるようになる。

データベースの連結

- また、日本が世界で最も先進的なデジタル国家の1つになり、エストニアで用いられているシステムと同様に、個人識別番号に連結された診療情報等のRWDを保存するシステムを採用するようになることが望ましい[89, 90]。様々なデータベースに別々に存在する個々の患者の診療データを国民識別番号（マイナンバー）で連結して、大規模で高品質な各個人の生涯健康記録を作成することを提案する。厚生労働省は2021年に医療機関で健康保険証の代わりにマイナンバーカードを利用できる新しいプロジェクトを開始し、2023年までにほぼすべての医療機関で利用できるように取り組んでいる[91]。この動きは、RWDとマイナンバーを連結させるという提案を後押しすることになるであろう。インフォームドコンセントとマイナンバーを用いることにより、はるかに簡単にデータを連結させることができる。革新的な情報技術により、データのセキュリティを維持しながら、大量のデータに即座にアクセスできる包括的なシステムが実現する。いくつものデータベースにある医療情報はマイナンバーで紐づけられ、複数の医療機関でデータが共有される。これにより、国内の旅先で急病となって現地の病院を受診しても、これまでの診療データをもとに適切な治療を受けられる。結果として、RWDの各データベースを紐づけるための労力、時間、コストを大幅に解消でき、RWDの総合的な活用が容易にできるよう

になっている。その結果、すべての日本人がデジタル技術とRWDを用いることによる恩恵を十分に受けることができ、QOLが向上する。

- マイナンバーを家族情報とも紐づけることを提案する。これにより、遺伝性疾患の発症と家族歴との関係について信頼度の高い情報を元に研究できるようにする。
- 日本の全国民にインターネットを利用できる権利を保障し、全国民が必要なパーソナルヘルスデータの入力を行える体制を構築し、治療や診断に活用されるようにすることを提案する。PHRデータは、医療機関の電子カルテに適宜、取り込みがされている。
- 診療データベースの国際標準化を進めることを提案する。同時に、情報通信技術（ICT）により、国内のRWDデータベースだけでなく、海外のRWDデータベースとの連結が可能になり、国内外のRWDからRWEを創出できるようになる。これは、日本のRWDだけでは創出できないRWEの創出につながる。例えば、妊婦及び胎児・出生児の医薬品の曝露と有害事象との関係は、症例数が少ないため、従来の日本のDB研究では明確な結論が得られないことが多いが、他のアジア諸国の同様のDBと統合解析することによって評価できる症例数を増やすことができ、解析結果の精度を改善することができる。

RWDの評価、RWD/RWEの受入れ

- 医薬品や医療機器の開発におけるRWDとRWEの利活用について、産官学及び患者が議論し、他国の規制当局のガイダンスとも調和した明確なガイダンスを厚生労働省より発行することを提案する。製薬企業はそのガイダンスにより、開発費用コストの削減、より早い新薬の承認が得られるようになり、患者や社会への貢献度が増す。

支援技術のイノベーション

- また、ICTと急速に進歩したデジタルヘルステクノロジーにより、種々のRWDのデータベースから必要なRWDを抽出して紐づけし、解析ができるように、迅速に整備ができるようになることが望ましい。これにより、扱えるデータ量と研究スピードが格段に増す。これらの支援技術のイノベーションに、巨大ICT企業が貢献している。いくつかの複雑なことが一度にできるようになると、研究に対する発想も変化する。RWDを用いる1つの研究から1つの目的のRWEを創出する時代から、1つの研究で様々な角度で分析し、総合的に解釈することが試みられ、同時に多数のRWEを創出する時代になっている。

注:本書は、原著からの二次利用となります。

- また、毎日更新される RWD を用いて、リアルタイムで RWE を創出できるようになることが望ましい。これにより、RWE の変化をモニタリングする時代となっている。期待する真の効果（抗がん剤による死亡率の低下等）について、実世界での影響をリアルタイムで調べることができ、医療や社会への影響をより直接評価できるようになっている。

RWD を用いた研究の枠組み

- RWD を用いた研究は、従来の企業主導や医師主導の研究だけに留まらず、アカデミア、委託研究機関、申請企業、患者団体、都道府県等の地方公共団体、海外の研究機関との共同研究等多岐にわたるようになり、RWD を用いた研究はより盛んになってきている。

Medical Affairs で用いる評価指標

- RWD や RWE、あるいは、それらに与えた影響が、Medical Affairs の活動に用いられる指標の 1 つになる。

上で述べた将来展望に至るために様々な取り組みが必要である。取り組みの一例と課題対応について考察する。

Observational Health Data Sciences and Informatics

(OHDSI) プロジェクトは、ビッグデータの標準化と RWD の利用のための有効なソリューションツールと考えられている。OHDSI は、共通データフォーマットを用いて大規模観察研究の医療データ解析を促進する国際的な自発的オープンサイエンスコミュニティである[92]。OHDSI は、より良い医療を促進するためのエビデンスの共同開発を支援し、観察研究が健康と疾患の包括的理解を提供する世界を創造することを目的とする。OHDSI は 2014 年に米国で開始され、現在では世界中に参加者がいる。公開されているにもかかわらず、医療データは各参加機関によって保護されており、個人情報参加機関外には公表されていない。OHDSI のグローバルネットワークは、設立からわずか 5 年で、重複カウントを除いて 6 億人を超えると推定されている[93]。ヨーロッパ、中国、韓国に続き、日本でも 2019 年秋、新しいコミュニティができた[94]。OHDSI プロジェクトは OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership) Common Data Model を採用して[95]、異なる医療データを共通の形式で整理することで、まとめて分析しやすくしている。

政府が進めている RWD の共通データフォーマット化や、オプトアウト、匿名加工は、現状の課題を

解決する有効な手段である。一方で、前者について、データの標準化のメリットは自明であるが、過度に進めると、標準化された項目にないデータが収集できなくなり、また新たな様式でのデータ作成に手間がかかり、データの集まりが悪くなるリスクがある。むしろ、データの収集のしやすさを残すため、データ形式の自由度はある程度確保して、より豊富なデータは ICT とデジタルヘルステクノロジーにより集計できるように向かっていくのが良いとする意見もある。後者についても、データの匿名加工のために、RWD の収集と利用のコストが結果的に高くなってしまい、利用可能なデータが少なくなるといった懸念がある。

日本の場合、解決すべき大きな課題は、既存の RWD のデータベースの連結（例：NDB と死亡データの連結）の推進と日常的に収集しているデータの収集・利用について、患者が日常的にオプトインし、多くの日本人から協力が得られる体制作りであり、これらが実現した時のメリットは極めて大きいと考える。

なお、RWD のデータベースが巨大で複雑になれば、なる程、データベースを扱う技術論等に目や意識が奪われ、患者への貢献への意識が薄れがちである。決してそのようなことがないように、留意が必要である。

5 結論

RWD を用いた研究は日本で増加しており、医薬品開発、患者のアウトカムと疾患の理解、及び医学的意思決定のために、さらに重要なエビデンスを提供している。また、日本では、RWD ソースへのアクセスや各種データベースの連結に関して課題があり、これらの課題に対処するために様々な取り組みが進んでいる。OHDSI プロジェクトはその取り組みの 1 つであり、共通データフォーマットを用いて大規模観察研究のデータ解析の促進を国際的に行っている。

日本の RWD と RWE は、次の領域で開発が望まれている。

- RWD へのアクセス：オプトインが社会に定着して、より豊富で、バイアスが少ない RWD のデータセットが構築され、製薬企業もアクセスでき、より質の高い RWE をより早く創出できるようになる。
- データベースの連結：マイナンバーに紐づけて診療情報等の RWD を蓄積するシステムが採用され、データベース間の連結が進み、より情報が豊富なデータベースを構築できるようになる。
- 支援技術のイノベーション：ICT とデジタルヘルステクノロジーにより、解析ができるように迅速

にデータが整えられるようになる。これにより、扱えるデータの量が大幅に増加し、研究の全体的な速度が向上する。研究に対する考え方が変わり、1つの研究を基に様々な角度からデータを解析し、包括的に解釈することができるようになる。大量のRWEを迅速かつ同時に創出する時代となっている。

最後に、データベースを扱う技術論等に目や意識が奪われがちであるが、患者への貢献への意識が薄れることがないよう留意が必要である。

補足情報：オンライン版には、<https://doi.org/10.1007/s40801-021-00266-3> で入手できる補足資料が含まれている。

謝辞：本論文の著者は、Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) Japan Medical Affairs Committee Working Group 1 (MAC WG1) のリアルワールドエビデンスに係わるメンバーである。同じ PhRMA Japan MAC WG1 のメンバー、並びに WG1 の元メンバーである木村由紀子 博士、そして PhRMA USA のメンバーに、原稿の作成についての貴重かつ科学的なコメントと提案を頂いたことに深い感謝の意を表す。また、Springer Healthcare の inScience Communications の Sarah Greig 博士に、投稿前に原稿の編集及びスタイリングをして頂いたことに感謝の意を表す。この医学的編集の支援に PhRMA が資金提供した。

宣言

資金提供：この総説を作成するための調査作業と執筆活動は、PhRMA Japan MAC WG1 メンバーの活動として行われ、それ自体に特別な資金提供はない。編集費と論文掲載料は、非営利団体である PhRMA が負担した。

利益相反/競合利益：KH はアムジェン株式会社 (Amgen K.K.) の従業員であり、この原稿の計画と執筆の時点では、アムジェン・アステラス・バイオファーマ株式会社 (Amgen Astellas BioPharma K.K.) の従業員及び Amgen Inc. の株主であった。AB は、イーライリリー・アンド・カンパニーの従業員及び株主である。YM はブリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社の従業員であり、この原稿の計画と執筆の時点では、ヤンセンファーマ株式会社の従業員及び Johnson & Johnson の株主であった。

データと資料の入手可能性：データセットが生成又は解析されていないため、データ共有はこの論文には適用されない。

コードの可用性：該当なし。

著者の貢献度：すべての著者は、原稿の計画と批評

的なレビューに貢献した。KH と AB が原稿を執筆した。この論文のすべての著者は、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJE) の基準を満たし、論文全体の完全性に責任を負い、投稿前の原稿とこのバージョンの原稿の公開について承認している。

オープンアクセス：この論文はクリエイティブ・コモンズ表示-非営利 4.0 国際ライセンスの下でライセンスされており、この論文の著者とデータソースへの適切なクレジットとクリエイティブコモンズライセンスへの連結を表示し、変更が加えられたかどうかを記載する限り、あらゆる媒体又は形式での非営利的な使用、共有、改作、配布、及び複製を許可する。この論文の画像又はその他の第三者の資料は、資料のクレジット表示に特別に記載がない限り、論文のクリエイティブコモンズライセンスに含まれている。資料が論文のクリエイティブコモンズライセンスに含まれておらず、使用目的が法規制で許可されていない場合、又は許可されている使用法を超えている場合は、著作権所有者から直接許可を得る必要がある。このライセンスのコピーを表示するには、<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> にアクセスすること。

引用文献

1. Yoneoka D, Hisashige A, Ota E, Miyamoto K, Nomura S, Segawa M, et al. Are Japanese randomized controlled trials up to the task? A systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e90127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090127>.
2. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*. 2015;16:495. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4>.
3. 文部科学省平成 30 年版科学技術白書第 1 部：化学技術イノベーションの基盤的な力の更なる強化に向けて https://www.mext.go.jp/component/b_menu/other/icsFiles/fieldfile/2018/06/06/1405921_002.pdf (オリジナル日本語版) 2018 年 https://www.mext.go.jp/component/english/icsFiles/fieldfile/2019/09/04/1420912_005.pdf (暫定英訳版) 2021 年 4 月 9 日にアクセス。
4. 康永秀生 DPC データによる臨床疫学研究の成果と今後の課題 *医療と社会* 2016;26:7-14. <https://doi.org/10.4091/iken.26.3>.
5. Li J, Gao XH, Bian Q, Guo ZY, Mei XB, Yu G, et al. Comparative study of scientific publications in urology and nephrology journals originating from USA, China and Japan (2001-2010). *PLoS ONE*. 2012;7:e42200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042200>.
6. 平成十六年厚生労働省令第七十一号：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 2006 年 https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=416M60000100171. 2021 年 4 月 9 日にアクセス。
7. 厚生労働省 臨床研究法 (平成二十九年法律第十六号) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000163413.pdf>. 2021 年 4 月 9 日にアクセス。
8. 平成三十年内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省令第一号：医療分野の研究開発に資するための匿名加工医

注：本書は、原著からの二次利用となります。

- 療情報に関する法律施行規則 https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=430M60000582001. 2021年4月9日にアクセス。
9. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 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 https://www.pmda.go.jp/files/00022_3003.pdf. 2021年4月9日にアクセス。
 10. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 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の策定について <https://www.pmda.go.jp/files/000235927.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
 11. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談について <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html>. 2021年4月9日にアクセス。
 12. 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」について <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0010.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
 13. 厚生労働省 「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 <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T210324I0020.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
 14. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 PMDA におけるクリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の取り組み 2020年 <https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000621593.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
 15. US Food and Drug Administration. Real-world evidence. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>. 2021年4月9日にアクセス。
 16. Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What is real-world data? A review of definitions based on literature and stakeholder interviews. *Value Health*. 2017;20:858–65. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.03.008>.
 17. Cave A, Kurz X, Arlett P. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106:36–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1426>.
 18. 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 医療リアルワールドデータの利活用 平成30年度 (2018年度) 創薬技術調査報告書 Part 2 2019年 2021年4月9日にアクセス。
 19. 医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領 日本製薬工業協会医療用医薬品製品情報概要審査会 2013年、東京都
 20. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler HG, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:1033–9. <https://doi.org/10.1002/pds.4297>.
 21. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-world evidence—what is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016;375:2293–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1609216>.
 22. 個人情報保護委員会 <https://www.kantei.go.jp/jp/it/privacy/houseika/hourituan/030307houan.html>. 2021年4月9日にアクセス。
 23. 内閣府日本医療研究開発機構・医療情報基盤担当室、文部科学省研究振興局ライフサイエンス課、厚生労働省、経済産業省次世代医療基盤法に基づく事業者の認定について令和元年 <https://www8.cao.go.jp/iryounintei/nintei/jigyousha/pdf/shiryuu.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
 24. 内閣府 一般財団法人日本医師会医療情報管理機構、ICI株式会社及び日鉄ソリューションズ株式会社 2020年 <https://www8.cao.go.jp/iryounintei/nintei/jigyousha2.html>. 2021年4月9日にアクセス。
 25. Yasunaga H, Yamana H, Rodes Sanchez M, Towse A. Data governance arrangements for real-world evidence in Japan. 2019. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics. <https://www.ohe.org/publications/data-governance-arrangements-real-world-evidence-japan>. 2021年4月9日にアクセス。
 26. 日本薬剤学会日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査 <http://www.jspe.jp/committee/020/0210/>. 2021年4月9日にアクセス。
 27. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業 2018年 <https://www.amed.go.jp/en/program/list/05/01/015.html>. 2021年4月9日にアクセス。
 28. クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業 CIN 中央支援に関する調査業務一式 2019年度 患者レジストリ及びコホート研究調査 (第3回) への協力をお願い <https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G001.php> (日本語) <https://cinc.ncgm.go.jp/cin/en/G001.php> (英語) 2021年4月9日にアクセス。
 29. クリニカル・イノベーション・ネットワーク レジストリ作成と運用の手引き https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=540. 2021年4月9日にアクセス。
 30. 厚生労働省 (MHLW) がん登録 がん登録等の推進に関する法律 (平成二十五年法律第百十一号) https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunit suite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_toroku.html. 2021年4月9日にアクセス。
 31. 日本がん登録協議会 Cancer registry in Japan. http://www.jacr.info/eng/CRIJ_eng.pdf. 2021年4月9日にアクセス。
 32. National Clinical Database. <http://www.ncd.or.jp/>. 2021年4月9日にアクセス。
 33. Seto Y, Kakeji Y, Miyata H, Iwanaka T. National Clinical Database (NCD) in Japan for gastroenterological surgery: brief introduction. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017;1:80–1. <https://doi.org/10.1002/ags3.12026>.
 34. Baba H. National Clinical Database (NCD) in Japan: clinical and social significance. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:462–3. <https://doi.org/10.1002/ags3.12282>.
 35. 日本心臓血管外科手術データベース機構 (JCVSD) 2020年 <http://jcvsd.umin.jp/index.html>. 2021年4月9日にアクセス。
 36. Motomura N, Takamoto S. Development and expanding use of Cardiovascular Surgery Database in Japan. *JMAJ*. 2010;53:319–20.
 37. 診療録直結型全国糖尿病データベース事業 (J-DREAMS) <http://jdreams.jp/>. 2020年4月9日にアクセス。
 38. Sugiyama T, Miyo K, Tsujimoto T, Kominami R, Ohtsu H, Ohsugi M, et al. Design of and rationale for the Japan Diabetes comprehensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetol Int*. 2017;8:375–82. <https://doi.org/10.1007/s13340-017-0326-y>.
 39. Kanaoka K, Okayama S, Yoneyama K, Nakai M, Nishimura K, Kawata H, et al. Number of board-certified cardiologists and acute myocardial infarction-related mortality in Japan - JROAD and JROAD-DPC registry analysis. *Circ J*. 2018;82:2845–51. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0487>.
 40. 一般社団法人日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査 (JROAD) <https://jroadinfo.ncvc.go.jp/> 2021年4月9日にアクセス。

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

41. Yasuda S, Nakao K, Nishimura K, Miyamoto Y, Sumita Y, Shishido T, et al. The current status of cardiovascular medicine in Japan – analysis of a large number of health records from a nation-wide claim-based database. *JROAD-DPC Circ J*. 2016;80:2327–35. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0196>.
42. 小林祥泰 我が国の「脳卒中データバンク」の意義と今後の展開 *日本臨牀* 64(増刊号 7): 25-31, 2006.
43. 日本脳卒中データバンク (JSDB) http://strokedatabank.ncvc.go.jp/en/?doing_wp_cron=1614085427.7640581130981445312500 2021年4月9日にアクセス。
44. J-CKD-Database. <http://j-ckd-db.jp/english/index.html>. 2021年4月9日にアクセス。
45. Nakagawa N, Sofue T, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, et al. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan. *Sci Rep*. 2020;10:7351. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64123-z>.
46. 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ性疾患研究部 <https://sagamihara.hosp.go.jp/rinken/section.html>. 2021年4月9日にアクセス。
47. 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 SCRUM-Japan <http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html> 2021年4月9日にアクセス。
48. Tsuchihara K. SCRUM-Japan, a nation-wide cancer genome screening and patient registry program. *Juntendo Med J*. 2018;64:191–7. <https://doi.org/10.14789/jmj.2018.64.JMJ17-WN11>.
49. 大津敦, 岡本渉, 布施望, 他, アカデミアの立場から: SCRUM-Japan レジストリでの新しい取り組み 第8 がん新薬開発合同シンポジウム 2018年。
50. 日本外傷データバンク <https://www.jtcr-jatec.org/traumabank/index.htm>. 2021年4月9日にアクセス。
51. Nakahara S, Sakamoto T, Fujita T, Koyama T, Katayama Y, Tanabe S, et al. Comparison of registry and government evaluation data to ascertain severe trauma cases in Japan. *Acute Med Surg*. 2017;4:432–8. <https://doi.org/10.1002/ams2.302>.
52. 横田順一郎 JTCR (日本外傷診療研究機構) と JTDB (日本外傷データバンク *日本臨牀* 2016;74:329–36.
53. 日本薬剤疫学学会日本で薬剤疫学研究に利用可能なデータベース (学会のアンケートに回答いただいた方からの 2020年8月時点の情報を記載) 2020年 http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_J.pdf (オリジナル日本語版) http://www.jspe.jp/mt-static/FileUpload/files/JSPE_DB_TF_E.pdf (英語版) 2021年4月9日にアクセス。
54. Shinichiro K, Tatsuya N, Tomoya M, Yuichi N, Tsuneyuki H, Hiroki M, et al. National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB): outline and patient-matching technique. *bioRxiv*. 2018:280008. <https://doi.org/10.1101/280008>.
55. Hirose N, Ishimaru M, Morita K, Yasunaga H. A review of studies using the Japanese National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups. *Ann Clin Epidemiol*. 2020;2:13–26. https://doi.org/10.37737/ace.2.1_13.
56. JMDC Inc. JMDC Claims Database. <https://www.jmdc.co.jp/en/jmdc-claims-database>. 2021年4月9日にアクセス。
57. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims databases sourced from Medical Institutions. *J Gen Fam Med*. 2020;21:211–8. <https://doi.org/10.1002/jgf2.367>.
58. JMIRI メディスコープ https://www.jmiri.jp/medi_scope. 2021年4月9日にアクセス。
59. Medical Data Vision. About MDV database. <https://en.mdv.co.jp/about-mdv-database/>. 2021年4月9日にアクセス。
60. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 MID-NET (Medical Information Database Network) <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>. 2021年4月9日にアクセス。
61. Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, Matsuzaki Y, Kawaguchi M, Ujibe M, et al. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28:1395–404. <https://doi.org/10.1002/pds.4879>.
62. 一般社団法人 健康・医療・教育情報評価推進機構 (HCEI) HCEIのデータベース概要 <https://www.hcei.or.jp/page/database>. 2021年4月9日にアクセス。
63. リアルワールドデータ <https://rwdata.co.jp>. 2021年4月9日にアクセス。
64. Scientist. Real World Data Co. Ltd. <https://app.scientist.com/providers/real-world-data-co-ltd>. 2021年4月9日にアクセス。
65. 古場裕司, 堀口裕正, 岡田千春, 伏見清秀 診療情報を活用した病院機能評価の取り組み *医療* 2012;66:684–7.
66. 堀口裕正 国立病院機構のデータベースを用いた臨床研究 *Progress Med*. 2018;38:127–30.
67. 徳洲会グループ <https://www.tokushukai.or.jp/en/>. 2021年4月9日にアクセス。
68. 岩上将夫, 小林修三 徳洲会メディカルデータベースを用いた臨床研究 *Progress Med*. 2018;38:131–5.
69. 厚生労働省 匿名診療等関連情報の提供に関するホームページ https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/dpc/index.html. 2021年4月9日にアクセス。
70. 康永秀生 DPC データベースを用いた臨床研究の動向 1) 総論/がん領域 *Progress Med*. 2018;38:137–40.
71. JMIRI 患者・薬剤師調査サービス <https://www.jmiri.jp/service/primarysearch>. 2021年4月9日にアクセス。
72. Kantar. National Health and Wellness Survey (NHWS). <https://www.kantar.com/expertise/health/data---real-world-data-pros-claims-and-health-records/national-health-and-wellness-survey-nhws>. 2021年4月9日にアクセス。
73. 3H Medi Solution. <https://global-3h.com/>. 2021年4月9日にアクセス。
74. 厚生労働省 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanb-oukouseikagaku/0000153339.pdf> (日本語版) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanb-oukouseikagaku/0000080278.pdf> (英語版) 2021年4月9日にアクセス。
75. 厚生労働省 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス <https://www.mhlw.go.jp/content/10600000/000757222.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
76. 厚生労働省 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 <https://www.mhlw.go.jp/content/10600000/000757268.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
77. 厚生労働省 人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針 <https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
78. Sato I, Yagata H, Ohashi Y. The accuracy of Japanese claims data in identifying breast cancer cases. *Biol Pharm Bull*. 2015;38:53–7. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00543>.
79. Sakai M, Ohtera S, Iwao T, Neff Y, Kato G, Takahashi Y, et al. Validation of claims data to identify death among aged persons utilizing enrollment data from health insurance unions. *Environ Health Prev Med*. 2019;24:63. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0819-3>.
80. Hara K, Tomio J, Svensson T, Ohkuma R, Svensson AK, Yamazaki T. Association measures of claims-based algorithms for common chronic conditions were assessed using regularly collected data in Japan. *J Clin Epidemiol*. 2018;99:84–95. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.03.004>.

注: 本書は、原著からの二次利用となります。

81. Duke University Margolis Center for Health Policy. Determining real-world data's fitness for use and the role of reliability. 2019. https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2019-11/rwd_reliability.pdf. 2021年4月9日にアクセス。
82. US Food and Drug Administration. Framework for FDA's real-world evidence program. 2018. <https://www.fda.gov/media/120060/download>. 2021年4月9日にアクセス。
83. Wang SV, Schneeweiss S, Berger ML, Brown J, de Vries F, Douglas I, et al. Reporting to improve reproducibility and facilitate validity assessment for healthcare database studies v1.0. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:1018–32. <https://doi.org/10.1002/pds.4295>.
84. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12:e1001885. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>.
85. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147:573–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
86. 兼山達也、阪口元伸、中島章博、青木事成、白ヶ澤智生、丹羽新平、他 リアルワールドデータ (RWD) の活用と課題—製薬業界での取り組み レギュラトリーサイエンス学会誌 2017;7:225–36. <https://doi.org/10.14982/rsmp.7.225>.
87. 木村映善, Real World Data を活用する観察研究データベースの考察, 保険医療科学, 2018;67:179–90. https://doi.org/10.20683/jniph.67.2_179.
88. National Academies of Sciences, Engineering, Medicine. Real-world evidence generation and evaluation of therapeutics: proceedings of a workshop. Washington, DC: The National Academies Press; 2017.
89. e-Governance Academy. e-Estonia: e-Governance in practice. <https://ega.ee/wp-content/uploads/2016/06/e-Estonia-e-Governance-in-Practice.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
90. e-Estonia.com. 電子国家「e-Estonia」へようこそ <https://e-estonia.com/wp-content/uploads/2828-e-estonia-introduction-presentation-jap-estonian-design-team-19121622.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。
91. 厚生労働省 マイナンバーカードの保険証利用について https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08277.html. 2021年4月9日にアクセス。
92. Hripcsak G, Duke JD, Shah NH, Reich CG, Huser V, Schuemie MJ, et al. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI): opportunities for observational researchers. *Stud Health Technol Inf*. 2015;216:574–8. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-564-7-574>.
93. Banda JM. Fully connecting the Observational Health Data Science and Informatics (OHDSI) initiative with the world of linked open data. *Genom Inf*. 2019;17:e13. <https://doi.org/10.5808/GI.2019.17.2.e13>.
94. Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI) OHDSI ジャパン <https://www.ohdsi-japan.org/>. 2021年4月9日にアクセス。
95. Observational Health Data Sciences and Informatics. OMOP common data model. <https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/>. 2021年4月9日にアクセス。
96. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 COVID-19における日本の対応～国際協力の視点から～ 2020年 <https://www.pmda.go.jp/files/000238063.pdf>. 2021年4月9日にアクセス。