

タイトル：リアルワールドエビデンスソリューションを展開するためのベストプラクティス

BEST PRACTICES for Deploying Real-World Evidence Solutions

著者：Frank Henrichmann and Oliver Herrmann

(Pharmaceutical Engineering 2021, Vol. 41, No. 3, 18–24)

翻訳：京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 大学院生 矢内 貴憲 (Takanori YANAI)

RWE (real-world evidence; RWE) とは、患者の健康状態や医療提供に関連した RWD (real-world data; RWD) の分析によって得られた、医療製品の使用や潜在的利益またはリスクに関する、臨床的なエビデンスのことである [1]。RWE は、臨床試験という管理された環境の外における製品性能、臨床価値、費用対効果について、ヘルスケア関連企業が理解を深め、強固なエビデンスを確立するのに役立つ。アウトカムベースの研究では、医薬品の開発と承認を迅速化し、最終的に開発コストを削減するために、RWD と RWE に依存する傾向が強まっている。

病院で作成された医療データなど RWD から得られる RWE は、疫学、コンプライアンス、およびコストに対する更なる洞察を提供でき、さらに、支払者、規制機関、医療提供者からの医薬品の安全性に関する情報需要の高まりにも応えることができる。2020 年 9 月、米国 FDA 前長官の Scott Gottlieb 氏は、COVID-19 ワクチンおよび治療薬の臨床開発、規制当局の意思決定、市販後のデータ収集における RWE の影響について概説した [2]。同氏は、RWE は市販後の安全性と有効性のデータ収集に柔軟性をもたらし、患者ケアに関する意思決定をサポートし、すでに蓄積されているデータセットを補強するために使用され、比較的短期間で COVID-19 患者の臨床ケアの大幅な改善を可能にすると述べている。

RWE 市場は、2024 年までに 16 億ドルの規模になると予想されており [3]、COVID-19 パンデミックの影響によって、その価値はそれ以上になる可能性もある。RWE ソリューションは、医薬品開発および承認、市場参入、保険の償還・適用の決定、臨床上の意思決定、医療機器の開発および承認、およびその他ライフサイエンス業界に関連するアプリケーションに利用できる。

しかし、RWE は、RWD から一体どのようにして生成されるのか？RWD のバリデーションや薬事規制で利用することを目的とした RWE を生成するために利用されるツールについて、考慮すべき特定の品質的観点はあるだろうか？また、GAMP®の原則は、コンポーネントや成果物のバリデーションに、どのように利用できるのか？

## RWD から RWE へ

RWD は、以下のようなさまざまなソースから日常的に収集されている [4–6]。

- ・ 電子健康記録 (electronic health records; EHR) および電子医療記録
- ・ 診療報酬請求および請求書作成データ
- ・ 製品および疾病登録
- ・ 家庭での使用を含む、患者が作成したデータ
- ・ 健康関連アプリやモバイル機器
- ・ 健康調査
- ・ 観察研究
- ・ ソーシャルメディア

RWD に基づいて実施された研究・分析は、RWE につながる。これらを用いた研究は、従来の臨床試験によって収集、分析された情報を補完する可能性がある [7]。例えば、2018 年にブリナツモマブは、臨床現場で収集された患者のレトロスペクティブデータをヒストリカルコントロール群としたシングルアーム臨床試験により、微小残存病変 (minimal residual disease; MRD) 陽性の急性リンパ芽球性白血病への適応が承認された [8]。

## 現在の課題

RWE が規制された状況で使用される場合、RWE を作成するために使用されたプロセスとツールを検証される必要がある。

RWE の作成における運用上の課題として、実行可能性、ガバナンス、持続可能性の問題がある。その中でも、データ共有の法的要件が異なる複数のデータソースにアクセスして使用することの複雑性は、主要な課題である。データの匿名化は、データのプライバシーに関する規制を満たすために必要で、データの迅速かつ適時的な提供が保証されなければならない [9]。

技術的な課題としては、複数のデータベースにわたって存在する用語、データフォーマット、品質、コンテンツの違いがあり、これらが異質性のあるデータにつながる。異質性は、様々な集団から得られた複数のデータセットをプールして、疾患、イベント、アウトカムを探索する際に、大きな問題を引き起こす可能性がある [9]。

## プロセスの概要

RWE は、GxP に関連しない市場調査から GxP に関連する臨床試験ないしファーマコビジランスの支援まで、様々な疑問に答えるために生成される可能性があるため、関連するプロセスでは、GxP に関連する RWE 生成のための適切な管理を行うと同時に、すべての分析リクエストの柔軟かつ効率的な処理を可能にする必要がある。適切な管理の例として、プラットフォームやコンピュータ化されたシステムのバリデーション・適格性の確認や、独立したダブルプログラミング (複数のプログラマーが同じ仕様と生データを使用し、同様の結果が得られるかを評価すること) が挙げられる [10]。

RWE を作成する一般的なプロセスは、単一のビジネスプロセスのみに関連付けることはできないため、RWE を生成するプロジェクトごとに頑健な製品を確立し、プロセスを理解することが必要不可欠である。GxP によって規制されるビジネスプロセスにおける RWE の使用に関連するリスクは、ライフサイクルアプローチの一環としてライフサイクルアクティビティを拡大し、分析中に求められるコントロールを定義する鍵となる。RWE を生成する一般的なプロセスでは、通常、フレームワークとワークフローが提供され、適合・検証されたツールのみが使用され、プロジェクト固有のリスク評価を実施されることが保証される。

RWD から GxP に関連する RWE を生成するプロセスは、一般に分析、構築、そして実行と報告の各フェーズで説明できる。

### 分析のフェーズ

分析のフェーズでは、例えば RWE 研究・分析プロトコルとして、以下の点が文書化および承認されなければならない：

- ・ RWE の使用目的に応じたビジネスクエスションの定義（例：臨床試験、保険償還、医薬品安全性などの目的）
- ・ 研究手法（例：非介入型研究、ソーシャルメディアの分析）、データソース（例：EHR システム、製品や疾患のレジストリ）、方法論（例：対象集団、曝露、関心のあるアウトカム）の選択
- ・ バイアスを特定し、最小化するためのアプローチ

このフェーズでは、求められる技術、開発、実行のアクティビティを、潜在的な課題と共に高いレベルで評価する必要がある。例えば、人工知能 (artificial intelligence; AI) を用いたソーシャルメディアの継続的なモニタリングを含む長期的研究では、従来の統計手法を用いた製品レジストリデータの 1 回限りの分析とは根本的に異なるアプローチとコントロールを必要とする。前述の通り、サポートされたビジネスプロセスを考慮したリスク評価は、このフェーズにおいて実施され、文書化される必要がある。データ変更の監査証跡や継続学習した AI の変更管理などの点は、必要な場合に結果を再現できるように、このフェーズで考慮される必要がある。

### 構築のフェーズ

構築のフェーズでは、例えば RWE 研究・分析プランとして、以下の点が文書化および承認されなければならない：

- ・ 研究データベースのサンプルサイズの考察に関する記述
- ・ 実施予定のあらゆる操作・変換を含む、曝露、アウトカム、および分析に含まれる他の変数の正式な定義

- ・ バイアス、データ欠損、その他のデータの課題に対処する方法
- ・ 研究のアウトカムを分析および文書化する方法

RWD の分析は、通常、統計のプログラムやアルゴリズムの開発を含んでいる。このため、統計のプログラミングによるすべての成果物は、臨床試験データの分析など、他の GxP 規制領域における統計解析のために確立されたプロセスに従って開発される必要がある。関連するリスクに応じて、コード・アルゴリズムの査読や、独立したダブルプログラミングといった方法は、構築のフェーズにおいて開発・テストされる必要があるだろう。

### 実行と報告のフェーズ

RWD 分析の構築とテストが成功した後に、RWE が生成される。RWE の使用目的に応じ、RWE は一度だけ生成される場合もあれば、繰り返し生成される場合もある。構築フェーズのアウトカムと概要は、RWE の調査・分析報告書に文書化される必要がある。RWD 分析が繰り返し行われる場合は、維持計画が必要となる場合がある。

### 責任

RWE の作成は、患者の安全性、製品の品質、データの完全性に関連するすべてのリスクを特定し、適切に対処するために批判的な思考が可能な、クロス・ファンクショナル・チームが必要である。表 1 は、このチームのメンバーの役割と責任を示している。

### データソース

従来の臨床試験と同様に、RWE の分析におけるデータの質は非常に重要である。エビデンスの特定の規制用途、規制に関連するデータセット全体の統合、そして最終的に、患者の安全性を考慮したリスクベースのアプローチにより、必要とされる RWD の品質レベルを決定しなければならない。この点について説明するために、FDA はガイダンスの中で次の例を示している [1]：

*特定のレジストリは市販後調査に活用されるかもしれないが、安全性と有効性または実質的な同等性の合理的な保証に関する市販前の決定をサポートするには、十分ではない。*

RWD は、通常、規制外の特定の目的のために収集・集計されるため、RWD の強みと限界とともに、これらの品質が、使用目的におけるデータの関連性と信頼性にどのように影響し得るかを理解することが重要である。RWD には偏りがある可能性があることに留意する必要がある。例えば、高額医療を提供する機関のデータは、全人口を代表するものではない可能性がある。さらに、データを記録した人々（患者、医師、研究担当医師など）の資格や意図によっても、偏りが生じたり、データ全体の質に影響を与えたりする可能性がある。最近

では、*Lancet* 誌に掲載された COVID-19 のヒドロキシクロキノンの研究結果は、一貫性の乏しいソースからの EHR データに基づいており、突合されたデータセットの全体の質が損なわれていたため、撤回せざるを得なかった [11, 12]。

規制当局の意思決定を支援することを目的とした RWE を作成するために RWD が使用される場合、RWD のソースを選択する際に以下の点に留意する必要がある。

- ・ 使用目的に対する適切な範囲
- ・ データの整合性（主に正確性と完全性）
- ・ ソースとなる文書との照合能力
- ・ 定義のフレームワーク（データ辞書など）
- ・ データが代表的かつ関連する集団に一般化できるかどうか

RWD は、データを収集・処理する組織から直接提供される場合や、医療機関やその他のソースから受け取ったデータを精査、集計し、クリーニングないし変換する RWD 専門のプロバイダーから得られる場合がある。RWD のプロバイダーを監査する際は、以下の点が網羅されている必要がある。

- ・ 対象範囲・数量：例えば、患者の範囲、サンプルサイズ、代表性、完全性
- ・ 粒度・深さ：例えば、診断、処置、臨床検査、生活の質、観察内容、アウトカムといった患者レベルのデータの種類
- ・ アクセシビリティ：データアクセスと利用制限、生データの共有、データのプライバシー
- ・ 品質：データの豊富さ、データの作成元、データ入力の品質基準
- ・ 法的課題：例えば、二次利用目的のデータ使用の許可
- ・ タイムライン：データの更新頻度、過去の対象範囲
- ・ 技術的品質：例えば、システムのバリデーション・適格性、IT プロセス、データのクリーニングと変換プロセスなど

RWD のソースは匿名化されていることが多く、全データの整合性を検証できないことがある可能性に留意する必要がある。例えば、患者やデータ報告者の照合が困難な場合や、RWD の分析に適した形でデータがコピー・変換されたためにデータが「オリジナル」でない場合がある。すべてのデータ変換は明確に文書化され、データの完全性に関する ALCOA+（帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性、完全性、一貫性、永続性、可用性）の側面が [13, 14]、プロセスにおいて侵害されないように適切な管理を行うべきである。

データソースは、既知のデータ利用目的に対してのみ評価することができるため、RWD および RWD データベンダーの評価を文書化することは、将来的にデータを新たな目的で利用できるようにするために重要である。この文書は、利用目的に応じて RWD の適切性を評価および文書化し、データへのアクセスを管理する頑健なデータガバナンスプロセスによ

って管理されなければならない。

### データ処理プラットフォーム

組織は、RWD を保存し分析するために、複雑な IT プラットフォームをしばしば構築する。これらのプラットフォームは、データの可用性を確立し、分析アルゴリズムの開発のためのツールを提供し、個々の分析に柔軟に対応できる適切な処理能力を備えていなければならない。

データガバナンスのプロセスでは、RWD の各ソースについて、以下のようなデータ利用可能性の側面と要件を定義する必要がある：

- ・ 転送頻度や転送モード（インクリメンタルまたはフル）に関する要件を含む、データ転送の必要性
- ・ データ変更時の監査証跡の必要性
- ・ データベースモデルの種類（リレーショナル、オブジェクト、グラフ、フラットファイルなど）
- ・ データの種類（構造化、非構造化、半構造化など）
- ・ ライセンスとアクセスモデル

加えて、RWD の分析は、しばしば高度な処理能力を必要とすることから、RWD/RWE のプラットフォームは、柔軟に処理能力を割り当てられる機能（例えばグラフィックスプロセッシングユニット [GPUs] で提供されるものなど）を提供すべきである。その処理能力は、R や SAS などの統計ソフトから、Python などの AI 開発に用いられるプログラミング環境、ひいては非技術者であるエンドユーザーを対象とした「セルフサービス型」の分析ツールに至る膨大な数の開発ツールで利用可能でなければならない。大抵の場合、特定の追加ライブラリを入手し、分析に統合しなければならない。さらに、意思決定や追加処理を容易にしたフォーマットでの RWE を提供するために、可視化ツールが必要になる場合もある。

これらのプラットフォームの基盤となるインフラおよびサポートベンダーは、ISPE GAMP® *Good Practice Guide: IT Infrastructure Control and Compliance* に記載されている原則に従って認定されていなければならない [15]。

### 品質管理

コンピュータシステムバリデーションの観点から見ると、RWE のプラットフォームは、臨床試験で使用されるプラットフォームに類似しており、一連のツールとシステムが個々の試験をサポートしている。このため、GAMP® *Good Practice Guide: Validation and Compliance of Computerized GCP Systems and Data (Good eClinical Practice)* の記載内容と同様のアプローチが可能である [16]。図 1 は、RWE のプラットフォームの 4 つのレイヤーモデルを示している。

レイヤー I では、個々の RWE アクティビティに必要な処理能力の提供、RWD と RWE に適合したデータストレージに焦点を当てたインフラを提供する。処理能力は、セントラルプロセッシングユニット (CPUs) または GPUs により提供される。GxP 関連のデータプロセッシングは GPU が使用される可能性がある唯一の領域であることが多いため、GPU の適格性評価とプロビジョニングのプロセスは特に重要である。

レイヤー II では、信頼性の高いデータソースを用いて分析アルゴリズムを開発するためのツールセットを確立する。また、このツールセットには、データの取り込みに必要なすべてのツールと、RWE を求められたフォーマットで提供するために必要な報告および可視化ツールも含まれる。このツールセットは、これらのツールが RWD を分析するアルゴリズムの開発に適合していることを保証するため、検証・適格性を確認する必要がある。これらの開発ツールのほとんどは常に改良される、もしくは機能やライブラリの追加に応じて変更することができるため、変更管理の側面は非常に重要である。前述のとおり、信頼性の高いデータソースが必要であり、さらに、実施されたすべての適格性と評価のアクティビティは、プラットフォームの適格性評価・検証の一部として記録されなければならない。データソース、ツールセット、開発プロセスのリスク評価において、患者の安全性や製品品質に直接かつ重大な影響を与える RWD 分析が開発・実施される可能性があることを念頭に置く必要がある。

レイヤー III では、下位のレイヤーをもとに、ソフトウェア開発及びプロジェクト管理のため定義されたプロセスに従い、個々の分析に必要なデータ変換を含むアルゴリズムの開発及び展開を行う。そのアルゴリズムは他のシステムと連携させることも可能である。アルゴリズムやソリューションは、*GAMP® 5 Guide* に記載された原則に従って検証を行うが[17]、さらにレイヤー II で実施したバリデーション活動をベースに構築する必要がある。アルゴリズムのバリデーションでは、開発したアルゴリズムの正確性と信頼性、さらに対応するビジネスプロセスに起因した関連のリスクに主眼を置くべきである。ビジネスプロセスの GxP リスクに応じて、求められる管理の範囲を押し広げる必要がある。例えば、GxP における重要な領域のアルゴリズムは、ダブルプログラミングと、追加の独立したレビューを必要とすることもあるが、GxP リスクが低い領域のアルゴリズムは、独立したレビューだけで済むかもしれない。臨床試験データの統計解析など、他の分野で実施されている同様の管理を、RWD 分析にも適用することができる。また、リスクと分析の複雑さはまた、確立する必要がある必要なエビデンスと文書を決定するための重要な原動力となる。

レイヤー VI には、適切な保管を含むビジネス機能による RWE の利用が含まれる。継続的または頻繁に実行されるアルゴリズムは、他のコンピュータ化されたシステムと同様、適切な運用管理を確立されなければならない。これらのコントロールは、バックアップとリストア、ビジネスの継続性、トレーニングなどのトピックに対処する。

すべてのレイヤーを通して、データおよびツールの適切な管理 (ユーザのアクセスとユーザの権利など) を確立し、プロセス全体を通してデータの完全性が維持されるようにしなけ

ればならない。

## リスク評価

組織は多くの場合、中央データサイエンス部門を設立し、GxP 関連ないし非 GxP 関連の RWD 分析依頼を含む、組織全体の RWD/RWE のサービスを提供する。他のソフトウェアやコンピュータ化されたシステムと同様に、アルゴリズムやコードをベースとした RWE システムでは、必要な管理を適切に特定およびデザインし、検証作業を拡張して正当化するために、リスク評価が必要である。RWD の分析は、統計や AI を用いて様々な方法で行うことができ、また、結果として得られる RWE は、規制、製品の品質、患者の安全性との関連性にかかわらず、あらゆるビジネスプロセスをサポートすることができるため、すべての RDE 分析プロジェクトは、慎重なリスク評価を受けなければならない。これらのプロジェクトの大半は、カスタムコードの開発を含むため、オーダーメイドソフトウェア (GMPS Cat.5) に分類されるべきである。リスク評価の基盤となるのは、RWE の使用目的の明確な定義と、必要なデータソースを含む十分かつ文書化されたユーザー要件である。

リスク評価は以下について実施する必要がある：

- すべてのプラットフォームとツール
- すべてのデータソース及びプロバイダー
- すべての分析プロジェクト及びそのビジネスプロセスのサポート（使用目的）
- データ転送及びデータフロー（インターフェースを含む）

プラットフォーム及びツールのリスク評価は、コンピュータ化されたシステムのバリデーションのプロセスとアクティビティの一環として実施されるべきである。相当数のツールがオープンソースである、もしくは GxP 要件に精通していないベンダーから提供されていることに留意すべきである。RWE の作成に使用されるツールは、我々の業界ほど規制されていない他の多くの業界でも使用されている。GAMP 5 は、このようなリスク評価のための厳格なガイダンスを提供しており、オープンソースソフトウェアにも適用することができる（“Guide for Using Open Source Software [OSS] in Regulated Industries Based on GAMP” *Pharmaceutical Engineering* 2010 年 5 月/6 月号を参照のこと [18]）。

前述したように、RWD の品質は重要である。リスク評価の際は、データ提供者に要求される要件のレベルを決定し、データ自体の信頼性を判断しなければならない。これらのリスク評価は、ALCOA+のようなデータの完全性やデータのプライバシーの観点に基づいて実施されていなければならない、偏ったデータの問題も包含しなければならない。データのライフサイクルとデータガバナンスに関する更なる情報は、*GAMP® guide: Records and Data Integrity* に記載されている [14]。

ときに、RWE を作成するために、膨大な量のデータを収集、転送、保管しなければなら

ないことがある。これらのアクティビティにおいては、データのセキュリティと完全性を確保しなければならない。アクセスコントロールや、転送中の暗号化の可能性、さらには保存時の暗号化が必要になるだろう。そのため、頑健なデータガバナンスフレームワークが望まれる。

当然ながら、すべての RWD の分析プロジェクトに同じリスクがあるわけではなく、それぞれは個別に評価される必要がある。特に、規制当局に提出する結果の分析や、患者の安全性や製品の品質に関連する分析は、信頼性が担保され、信用に足るものでなければならない。RWE の生成は、追跡可能かつ／または反復可能でなければならない。

## 結論

規制対象目的に RWE を使用することが増えるにつれ、RWE を作成するためのツールやプロセスを検証する必要性も高まっている。本稿で紹介したバリデーションアプローチは、統計解析、AI、および臨床試験のバリデーションのコンセプトを採用し、GAMP ガイダンスに基づいて、頑健なデータガバナンスフレームワークと組み合わせることで、規制遵守、さらに重要なこととして、信頼と信用に足る RWE の生成を促進するだろう。

本文以上

<図表の説明>

表 1 RWE 作成チーム

図 1 RWE プラットフォームレイヤーモデル