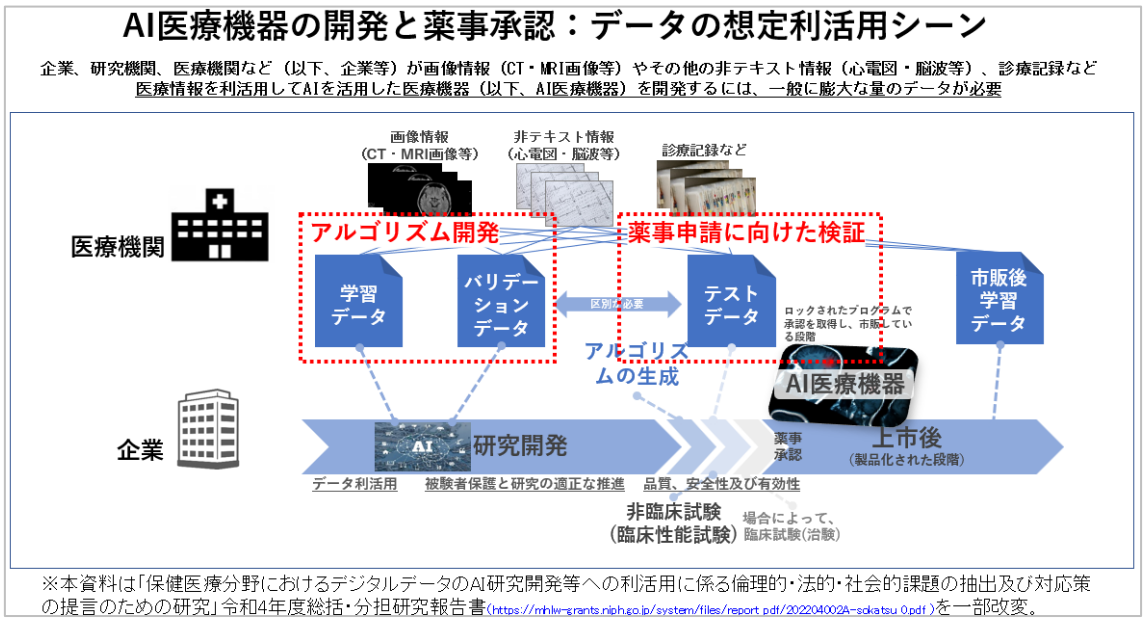
労働市場への影響の話や、ヘルスケア・プロバイダーと関係当事者の間のコミュニケーションの質が確保できないと、LMM が誤用される可能性があることにも注意すべきです。

第 10 回　AI 活用医療機器・RWD に関する薬事規制の現状

(独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）理事長　藤原　康弘)

1. AI 医療機器の承認審査



近年、画像情報、心電図、脳波や診療記録などの膨大なデータを活用した AI を利用する医療機器が注目されています。

AI 医療機器の開発から薬事承認に至るまでの過程で、開発企業はアルゴリズムの開発から、薬事申請に向けた検証試験を行います。

AI技術を用いた医療機器の審査の考え方と留意点

AI技術、例えば機械学習を利用した医療機器
（Machine Learning-enabled Medical Device, **MLMD**）
の審査の考え方は、通常の医療機器の審査の考え方と基本的には同じ。

MLMDの審査で留意する点は何か？
・可塑性 （Plasticity）
・ブラックボックスとしての性質 （Unpredictability）

可塑性
（Plasticity）

（市販後）学習により
性能等が変化しうる性質

ブラックボックスとしての性質
（Unpredictability）

MLMDのバイアス
・・・どのようなバイアスをもつか（もたないか）
理解しがたい

MLMDのピットフォール
・・・医師（人）がみて同じ画像でもMLMDにとっては違うかもしれない

機械学習を活用した医療機器の審査は、通常の医療機器の審査と基本的に同様ですが、いくつかの留意点があります。機械学習を利用した医療機器には可塑性とブラックボックスとしての性質があることです。様々な学習をして性能が変化し得る可塑性を有するため、薬事承認においての考え方、AI が持つブラックボックス性について、どのようにトランスペアレンシーを取り扱うかも大きな課題です。

可塑性と薬事規制

可塑性：（市販後）学習により性能等が変化しうる性質
・Locked type：機能が変更しないよう固定
・Adaptive type：新たなデータに基づき、繰り返しその機能等を変更

薬事規制は可塑性と相性が悪い

製品固定が前提。
製品変化は承認・認証が必要

薬事規制：

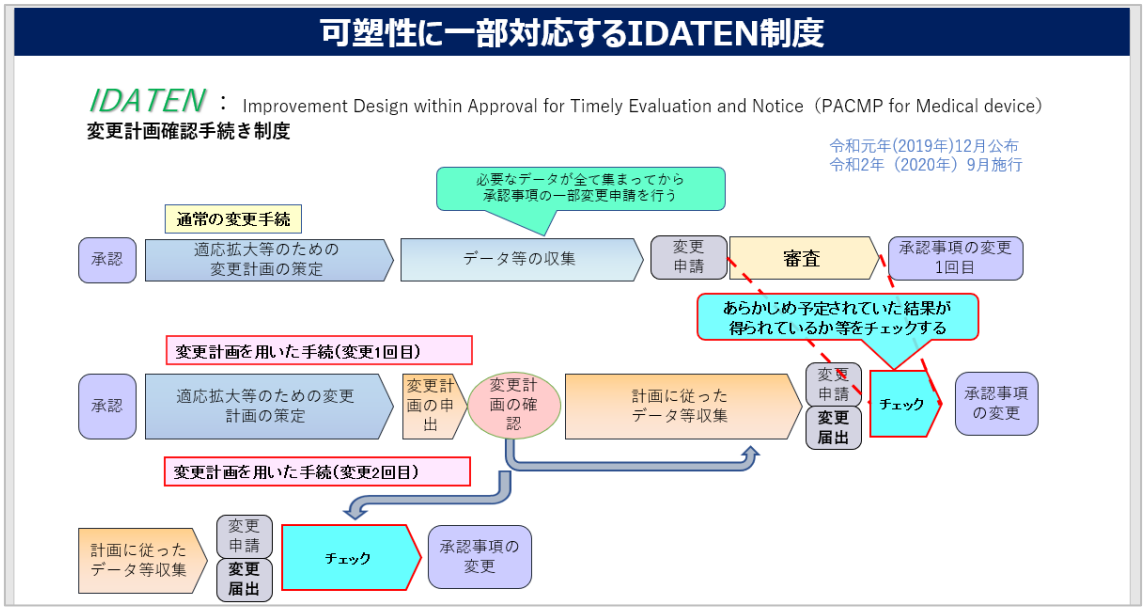
製造販売承認

- 医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受けなければならない。（薬機法第23条の2の5 第1項）
- **承認事項の一部を変更しようとするとき**(軽微変更を除く。)は、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない。（薬機法第23条の2の5 第11項）

製造販売認証

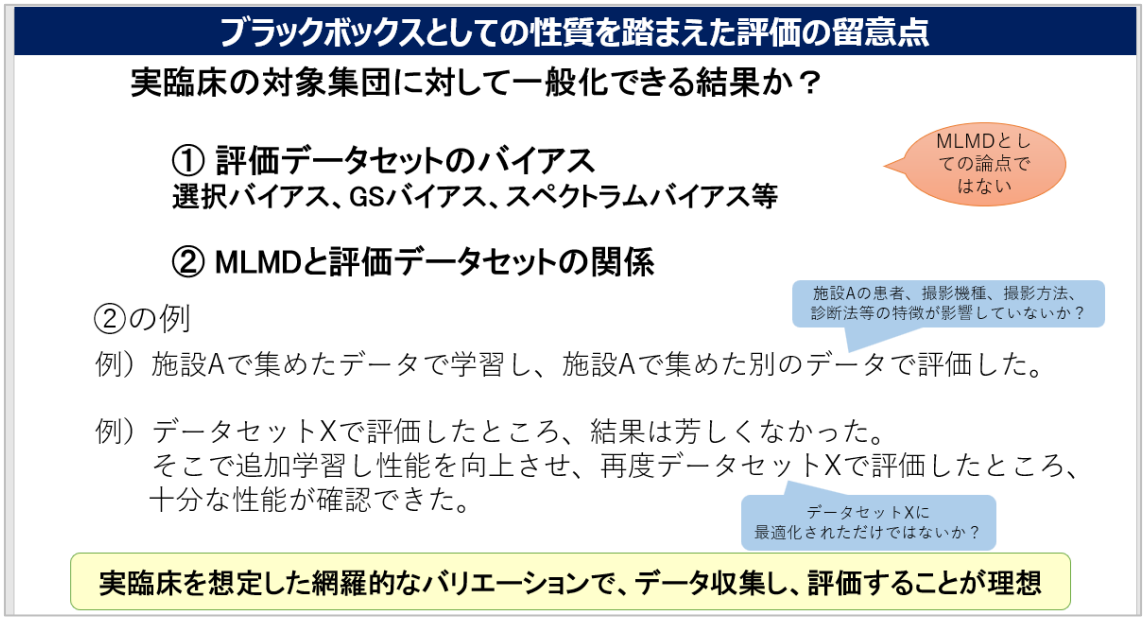
- 指定高度管理医療機器、指定管理医療機器等の製造販売をしようとする者は、品目ごとに登録認証機関の認証を受けなければならない。（薬機法第２３条の２の23 第１項）
- **認証事項の一部を変更しようとするとき**(軽微変更を除く。)は、その変更について当該登録認証機関の認証を受けなければならない。（薬機法第２３条の２の23 第6項）

薬事規制の中で、市販後に性能が変化する可塑性は相性がよくありません。薬機法第 23 条では、「医療機器の製造販売をしようとする者は、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受けなければならない」、また「承認事項の一部を変更するときは、その変更について厚生労働大臣の承認を受けなければならない」とされています。AI が市販後に様々な学習を通じて変化する場合、その都度医療機器メーカーは承認申請を行い、承認事項変更の承認を受けるのが大原則です。この点が生成 AI など AI 技術を医療機器で活用する際の課題です。



既存の医療機器は市販後に改善・改良が行われることがあり、その都度承認申請を行い、承認を受けるプロセスに非常に長い期間を要します。このプロセスを改善するために、2020 年から変更計画確認手続制度（IDATEN）が導入されています。

通常、市販後にデータが集まった場合には、薬機法の規定に従い、企業は一部変更承認申請を行い、承認審査を経て承認事項を変更します。IDATEN では、改善や改良が必要となった場合、変更計画の確認を事前に受けておけば、事前に確認を受けた結果が得られた場合には、申請ではなく届出により変更を行うことが可能なため、迅速な変更が可能になります。



臨床性能試験で得られたデータが市販後に一般化できるかどうかが、薬事承認や薬事評価の留意点です。

機械学習を活用した医療機器において、一つ目の課題は評価データセットのバイアスです。選択バイアスなどのバイアスが発生する可能性があり、これに対しては、通常の医療機器と同様に対応します。二つ目は、機械学習を利用した医療機器と評価データのセット関係です。例えば、施設 A で収集されたデータで学習され、同じ A 施設の別のデータを評価した場合に、施設 A のみに最適化されていないかを審査で確認します。また、データセット X で評価結果が芳しくなかったため、追加学習して性能を向上した場合に、再度同じデータセットで申請された際には、データセット X のみに最適化されていないかなどが審査の論点になります。

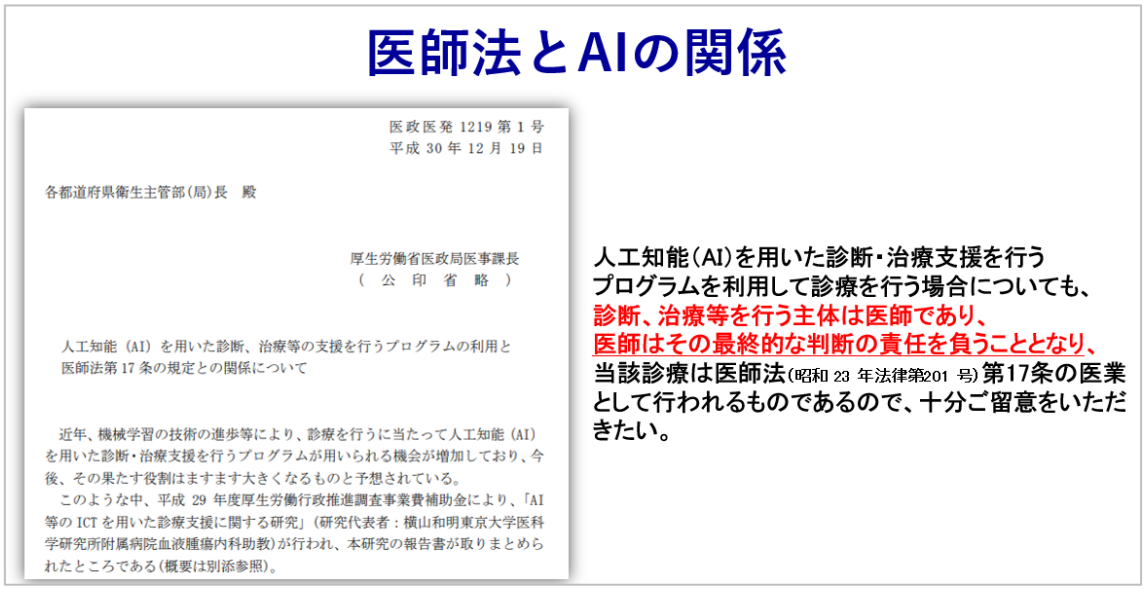
MLMDの評価に関する文書

	科学委員会① （PMDA）	次世代医療機器評価指標 （MHLW）	科学委員会② （PMDA）
文書名	AIを活用した医療診断システム・医療機器等に関する課題と提言2017	人工知能分野審査WG報告書	**AIを活用したプログラム医療機器に関する報告書**
発行日	平成29年（2017年）12月27日	平成31年（2019年）3月	**令和5年（2023年）8月28日**
内容	・AI を活用した医療用システムの出現と課題 ・AI 技術の現状 ・AI 医療システムのレギュラトリーサイエンス ・AI 医療システムの倫理・責任	・人工知能技術を利用したプログラム医療機器該当性判断要素について（案） ・人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標（改訂案） ・人工知能技術を利用した医療機器プログラムの承認状況	**・国内外の関連動向の分析** **・機械学習におけるバイアス** **・市販後学習における評価データの再利用に関する問題と問題解決に向けた研究の現状** **・医用画像を用いた深層学習AI開発におけるバイアス** **・物理モデル・シミュレーションによる学習データ構築の現状と課題** **・現在までに構築されたデータベースの概要と留意すべき課題** **・深層学習等の機械学習を用いたSaMDの開発のためのデータ（学習データ、検証データ、テストデータ）に関する考察**

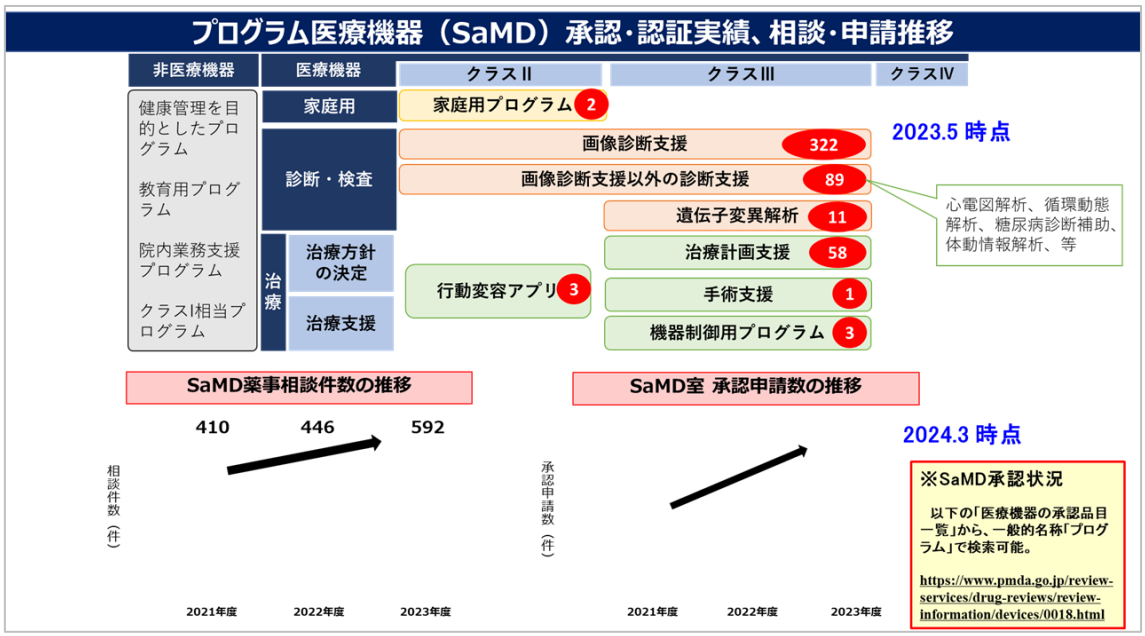
PMDA は 2017 年から AI が医療や薬事の分野に進出することを見越し、さまざまな報告書や提言を出しています。直近の例は「AI を活用したプログラム医療機器に関する報告書」です。この報告書は生成 AI ではなく、機械学習などを含む SaMD などを対象に検討がなされたもので、画像診断をサポートするような医療機器などの将来の課題について議論されています。

2023 年 9 月末時点で、日本では 27 品目の AI を活用した医療機器が厚労省によって承認されています。その多くは、画像診断のサポートをする SaMD であり、PMDA によって審査されています。

2. AI 医療機器に関する規制の国内外比較



AI を使った医療機器が日本の医療に導入されていく中で、現時点での責任の所在について、患者から質問を受けることがあります。AI を活用した診断をサポートするプログラム医療機器が初めて承認された 2018 年に厚労省医政局医事課から現行の解釈に関する課長通知が発出されました。その中で、AI を用いた診断・治療支援を行うプログラムを利用して診療を行う場合についても、診断、治療等を行う主体は医師であり、医師はその最終的な判断の責任を負うこととなり、当該診療は医師法第 17 条の医業として行われるものであるとあります。



AI に限らず画像診断の支援以外にも、様々な領域で SaMD が活躍しています。例えば、高血圧や禁煙を補助する治療系の SaMD をはじめ、遺伝子変異を解析する SaMD などもあります。また、放射線の治療計画や手術の支援をするもの、麻酔薬の注入をサポートするものなど、多数承認されています。2024 年 3 月時点で、日本では約 500 品目の SaMD が認可されています。また、SaMD に関する薬事相談も年々増加しています。薬事承認をスムーズに取得するために、まず PMDA に相談いただくことが推奨されます。事前に相談を受け、開発を進めて申請することで、後の過程はスムーズに進みます。PMDA では様々な開発が進む SaMD に対応すべく、「SaMD 室」を「SaMD 部」に再編するなどの対応を行っています。

革新的SaMD指定制度（優先審査制度）

革新的プログラム医療機器指定制度の検討

「プログラム医療機器に係る優先的な審査等の試行的実施（第二回）について」（2023年6月30日通知）

（1）指定要件1 ：治療法、診断法又は予防法の画期性

原則として、プログラム医療機器としての原理が既存の医療機器、又は標準的な治療法、診断法若しくは予防法と比べて明らかに異なるものであり、その治療法、診断法又は予防法が画期的であること。

（2）指定要件2：対象疾患に係る医療上の有用性

以下のいずれかに該当するものであること

ア　根治療法となり得る既存の治療法がない、又は既存の予防法若しくは診断法がない疾患において、臨床上の必要性が高く、臨床試験等（公的な競争的資金により実施された臨床研究を含む。以下同じ。）において有効性若しくは安全性が見込まれること。

イ　臨床試験等において、既存の治療法、予防法若しくは診断法に比べて高い有効性及び安全性が見込まれること

ウ　臨床試験等において、既存の治療法、予防法若しくは診断法に比べて同等以上の有効性及び安全性が見込まれていることに加え、患者の肉体的・精神的な負担等の観点から、既存の治療法、予防法又は診断法と比べて医療上特に有用であると見込まれること。

（3）指定要件3：世界に先駆けて日本で早期開発及び承認申請する意思並びに体制

日本における早期開発を重視し、世界に先駆けて又は同時に日本で承認申請される予定のものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構で実施されている先駆け総合評価相談を活用し承認申請できる体制及び迅速な承認審査に対応できる体制を有していること。

指定されたプログラム医療機器の優先的な取扱い

優先相談、事前評価の充実（先駆け総合評価相談 → 承認申請から承認まで6か月）、優先審査、コンシェルジュ対応

2022 年 9 月から、日本では革新的な SaMD は優先的に審査を進める「革新的 SaMD 指定制度」が試行的に運用されています。対象は治療法、診断法又は予防法の画期性、対象疾患における医療上の有用性、「世界に先駆けて又は同時に日本で承認申請される予定のもの」です。指定を受けた品目は、優先的に治験相談が受けられると共に、事前評価の充実などの優遇措置を受けられます。また本制度に指定された場合、コンシェルジュ制度を受けることもできます。すでにこの指定を受けて開発が進められている品目が複数あります。

	日本	米国	欧州	備考
AI医療機器に関する薬事規制	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）	21 CFR (Code of Federal Regulations)	MDR (Medical Device Regulation)	AIに特化したものはなく、通常の医療機器と同様。 ただし通知、ガイダンス等のレベルでは個別のドキュメントが存在する。
個人情報の取り扱いに関する規制	個人情報保護法	HIPAA (Health Insurance Portability Act)	GDPR (General Data Protection Regulation) EHDS（European Health Date Space）	薬事規制とは別枠
今後の動向	内閣府**AI戦略会議**（AIガバナンス、規制のあり方、我が国の競争力確保、AI利用の促進）	**大統領令** **（別紙１）**	**AI法（別紙２）** ※MDRと重複？	

日本では薬機法があり、アメリカでは Code of Federal Regulations 21 があります。これは FDA の管轄を示す項であり、医療機器、医薬品、医療等製品が各条で規制されています。一方、欧州では、医療機器は認証機関により認証される Medical Device Regulation の規制があります。AI にかかる今後の動向としては、日本では内閣府の AI 戦略会議、アメリカでは大統領令、EU では AI 法への注視が必要です。

別紙 1　**米国大統領令**

THE WHITE HOUSE

Administration Priorities The Record Briefing Room Español MENU

OCTOBER 30, 2023

Executive Order on the Safe, Secure, and Trustworthy Development and Use of Artificial Intelligence

BRIEFING ROOM › PRESIDENTIAL ACTIONS

By the authority vested in me as President by the Constitution and the laws of the United States of America, it is hereby ordered as follows:

Section 1. Purpose. Artificial intelligence (AI) holds extraordinary potential for both promise and peril. Responsible AI use has the potential to help solve urgent challenges while making our world more prosperous, productive, innovative, and secure. At the same time, irresponsible use could exacerbate societal harms such as fraud, discrimination, bias, and disinformation; displace and disempower workers; stifle competition; and pose risks to national security. Harnessing AI for good and realizing its myriad benefits requires mitigating its substantial risks. This endeavor demands a society-wide effort that includes government, the private sector, academia, and civil society.

ガイダンスの作成、
連邦規則への反映検討

https://www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2023/10/30/executive-order-on-the-safe-secure-and-trustworthy-development-and-use-of-artificial-intelligence/

アメリカで 2023 年 10 月に公表されたエグゼクティブオーダーは、これからガイダンスや連邦規則にどう反映するのかが検討される状況です。

別紙２　**EU　AI act**

2024/1689　　12.7.2024

REGULATION (EU) 2024/1689 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 13 June 2024

laying down harmonised rules on artificial intelligence and amending Regulations (EC) No 300/2008, (EU) No 167/2013, (EU) No 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 and (EU) 2019/2144 and Directives 2014/90/EU, (EU) 2016/797 and (EU) 2020/1828 (Artificial Intelligence Act)

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Articles 16 and 114 thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee ([1]),

Having regard to the opinion of the European Central Bank ([2]),

Having regard to the opinion of the Committee of the Regions ([3]),

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure ([4]),

Whereas:

(1) The purpose of this Regulation is to improve the functioning of the internal market by laying down a uniform legal framework in particular for the development, the placing on the market, the putting into service and the use of artificial intelligence systems (AI systems) in the Union, in accordance with Union values, to promote the uptake of human centric and trustworthy artificial intelligence (AI) while ensuring a high level of protection of health, safety, fundamental rights as enshrined in the Charter of Fundamental Rights of the European Union (the 'Charter'), including democracy, the rule of law and environmental protection, to protect against the harmful effects of AI systems in the Union, and to support innovation. This Regulation ensures the free movement, cross-border, of AI-based goods and services, thus preventing Member States from imposing restrictions on the development, marketing and use of AI systems, unless explicitly authorised by this Regulation.

(2) This Regulation should be applied in accordance with the values of the Union enshrined as in the Charter, facilitating the protection of natural persons, undertakings, democracy, the rule of law and environmental protection, while boosting innovation and employment and making the Union a leader in the uptake of trustworthy AI.

(3) AI systems can be easily deployed in a large variety of sectors of the economy and many parts of society, including across borders, and can easily circulate throughout the Union. Certain Member States have already explored the adoption of national rules to ensure that AI is trustworthy and safe and is developed and used in accordance with fundamental rights obligations. Diverging national rules may lead to the fragmentation of the internal market and may decrease legal certainty for operators

ガイダンスの作成、
各種規則への反映検討

https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj

EU では、2024 年 6 月 13 日に AI Act が公表され、これからガイダンスや各種規則への反映が検討されます。

Freyer O, et al. Lancet Digital Health 6:e662-672, 2024 (September)

LLMの医療応用を巡る米国とEUの規制の方向性

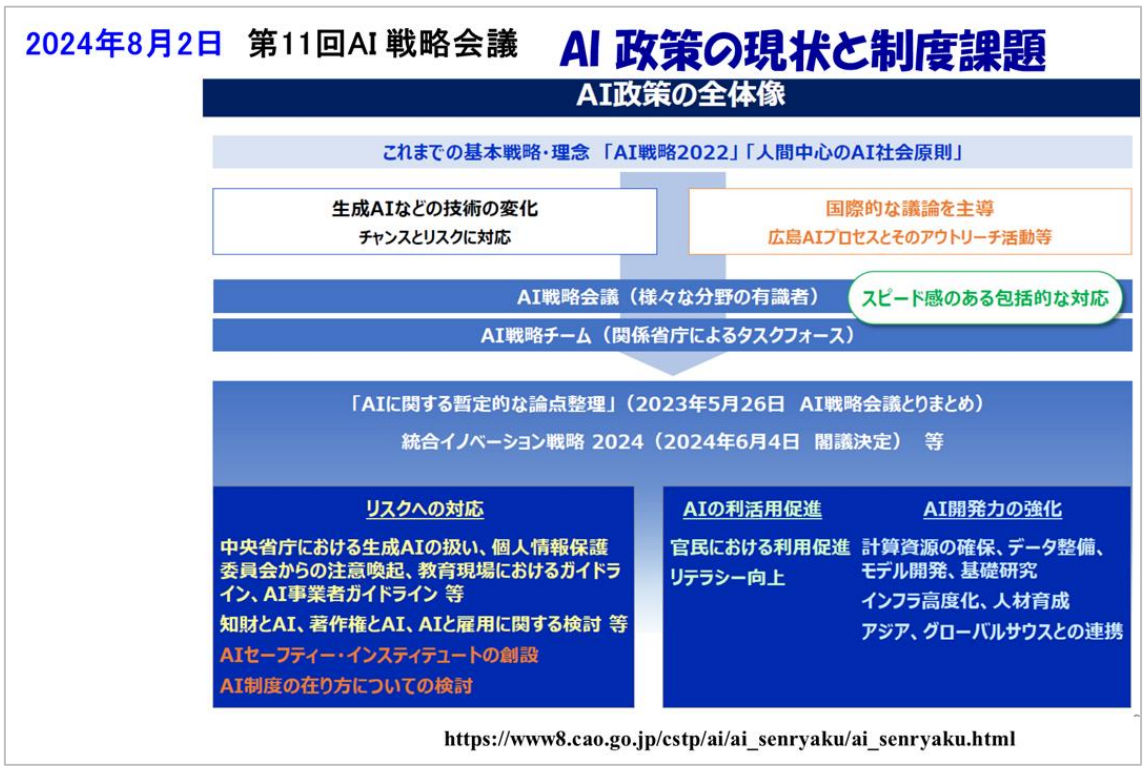
	LLM-based health applications used by health-care professionals			LLM-based health applications used by laypeople		
	Rules	Medical devices on the market	Enforcement	Rules	Medical devices on the market	Enforcement
USA	Ambiguous (some might be classified as non-devices)	Yes*	Ambiguous (some might be classified as non-devices)	Ambiguous (FDA might exercise enforcement discretion† for some LLM-HAs)	Yes‡	Ambiguous (FDA might exercise enforcement discretion† for some LLM-HAs)
EU	Clear (devices for triage, diagnosis, and therapy are medical devices)	Yes*	No	Clear (devices for triage, diagnosis, and therapy are medical devices)	Yes‡	No

Figure 2: **Regulatory status and enforcement of existing rules for LLM-based health applications**
FDA=Food and Drug Administration. LLM=large language models. LLM-HA=LLM-based health applications. *Glass Health. †Some could fall under enforcement discretion.[76] ‡Health Tracker: AI Doctor.[53]

https://www.thelancet.com/journals/landig/article/PIIS2589-7500(24)00124-9/fulltext

2024 年 9 月号の Lancet の Digital Health に、LLM の医療応用に関する将来の規制の方向性について、ミニレビューの論説が掲載されました。記事では、医療プロフェッショナル向けと患者・家族向けの LLM ベースのヘルスアプリケーションのそれぞれに

ついて述べられています。アメリカでは、ルールは「Ambiguous」で、EU では EU AI 法により「Clear」とされています。エンフォースメント段階において、アメリカは「Ambiguous」、EU は「No」の状況です。日本が非常に遅れているわけではないです。



2024 年 8 月 2 日に開催された内閣府の AI 戦略会議で、今後の利活用方法やリスク対応について議論されました。海外での状況と日本国内の検討状況が示されたが、医療分野での生成 AI の具体的な活用、例えば患者が生成 AI 使って相談する、説明の助けにするなど、医療に視点を置いた議論はまだ進んでいません。これから AI 戦略会議の結論が出る過程で、AI が医療分野へどのように導入されているかをしっかりインプットすることが重要です。過去に個人情報保護法が実施された際に、医療現場で混乱が生じたことを考慮すると、AI 技術導入でも同様の懸念が生じる可能性があります。

Meskó, B and Topol, EJ. NPJ Digit Med. 2023 Jul 6;6(1):120.
doi: 10.1038/s41746-023-00873-0.

Table 3. A list of regulatory challenges related to the rise of LLMs.

Regulatory challenge	Short description
Patient Data Privacy	Ensuring that patient data used for training large language models are fully anonymized and protected from potential breaches. This poses a significant regulatory challenge, as any violation could lead to serious consequences under privacy laws like HIPAA in the US.
Intellectual Property	If an LLM generates content similar to proprietary medical research or literature, it could lead to issues regarding intellectual property rights.
Medical Malpractice Liability	Determining who is responsible when an AI's recommendations lead to patient harm. Is it the AI developers, the healthcare professionals who used it, or the institutions that adopted it?
Quality Control & Standardization	Regulation is required to ensure the reliability and consistency of AI-generated medical advice, which can vary based on the data used to train the AI.
Informed Consent	Patients need to be informed and give consent when AI tools are used in their healthcare management. This is challenging because it can be difficult for patients to fully understand the implications of AI use.
Interpretability & Transparency	Regulations need to ensure transparency about how decisions are made by the AI. This is particularly challenging with AI models that are often termed as "black boxes" due to their complex algorithms.
Fairness and Bias	Regulation is needed to prevent biases in AI models, which could be introduced during the training process using patient data. This can lead to disparities in healthcare outcomes.
Data Ownership	It can be challenging to define and regulate who owns the data that large language models learn from, especially when it comes to patient data.
Over-reliance on AI Models	Over-reliance on AI could lead to decreased human expertise and potential errors if the AI malfunctions or provides incorrect information. Regulations are needed to balance the use of AI and human expertise.
Continuous Monitoring & Validation	Ensuring the continuous performance, accuracy, and validity of AI tools over time and across different populations is a critical regulatory challenge.

https://www.nature.com/articles/s41746-023-00873-0

デジタル・ヘルス・メディスンで 2023 年に発表された論文では、今後の AI 医療機器の規制に関する論点が取り上げられています。「Patient Data Privacy」、「Intellectual Property」、「Malpractice」への対応、「Quality Control」や標準化への対応、「Informed Consent」、「Interpretability & Transparency」の考え方、「Fairness and Bias」への対応、「Data Ownership」、「Over-reliance」の AI モデルと「Continuous Monitoring & Validation」が挙げられています。

これらの論点が規制の中でしっかり規定されないと混乱を招く可能性があり、検討する必要があります。

3. AI 医療機器関連の研究班

保健医療分野におけるデジタルデータのAI研究開発等への利活用に係る倫理的・法的・社会的課題の抽出及び対応策の提言のための研究

- **目的**

令和5年度末までに、保健医療分野におけるデジタルデータのAI 研究開発等への利活用に係るELSI の抽出、国内外のELSI の議論の動向も踏まえた対応策の提言、研究者等が活用できるガイドライン案や事例集等を作成

- **研究体制　※PMDA非関与**

統括研究班（研究代表者：中野壮陛・医療機器センター）
デジタルデータのAI 研究開発等への利活用に係るガイドライン作成班（分担研究者：浜本隆二・国立がん研究センター研究所）
デジタルデータのAI 研究開発等への利活用に係るELSI研究班（分担研究者：中田はる佳・国立がん研究センター（現　神奈川県立保健福祉大 ）
ゲノムデータの持つ個人識別性に関する研究班（分担研究者：石川俊平・東京大学）

- **背景**
  - 令和2年に個情法公布、令和3年に人倫理指針とそのガイダンス策定
  - 令和3年 規制改革実施計画（閣議決定）

AI画像診断機器等の性能評価において、仮名加工情報を利用することの可否について検討した上で、教師用データや性能評価用データとして求められる医療画像や患者データについて整理を行い、当該データを仮名加工情報に加工して用いる際の手法等について具体例を示す。あわせて、仮名加工された医療情報のみを用いて行うAI画像診断機器等の開発・研究等への「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和３年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第１号）の適用の要否について整理を行い、その結果について周知する。

→令和3年に「AIを活用した医療機器の開発・研究におけるデータ利用の実態把握と課題抽出に資する研究」実施
→規制改革実施計画のフォローアップの結果を踏まえ、令和4年から**本研究（厚生労働科学研究補助金 行政政策研究分野・政策科学総合研究）**実施

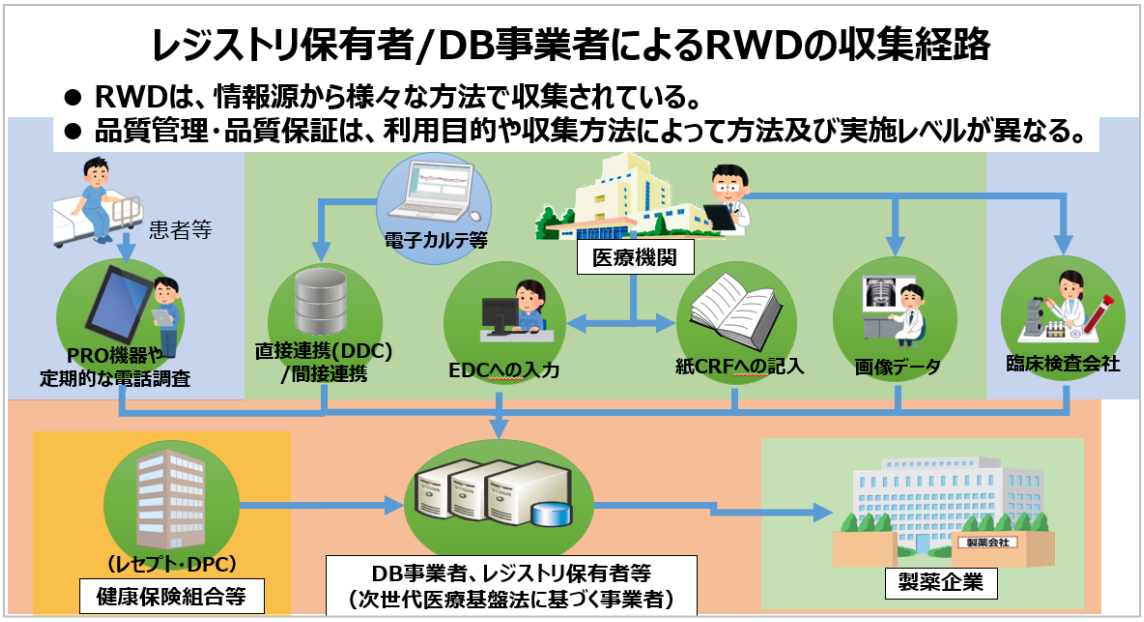
https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/161462
https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/167656 （R5年度　報告書、未公表）

厚生労働科学研究の令和３年度の報告書として、AI を活用した医療機器に関する ELSI に関する課題と提案が、保健医療科学院のサイトで公開されています。

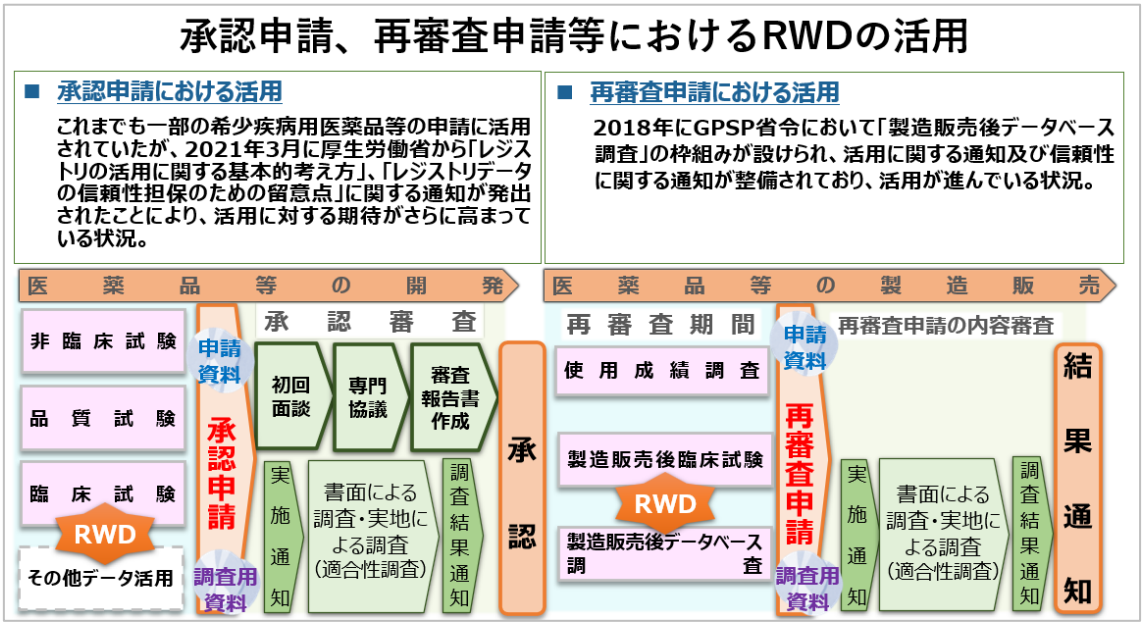
令和 5 年度の報告書は未公表とされていますが、今後公表された際には参考にされたらよいと思います。

4. RWD と薬事規制

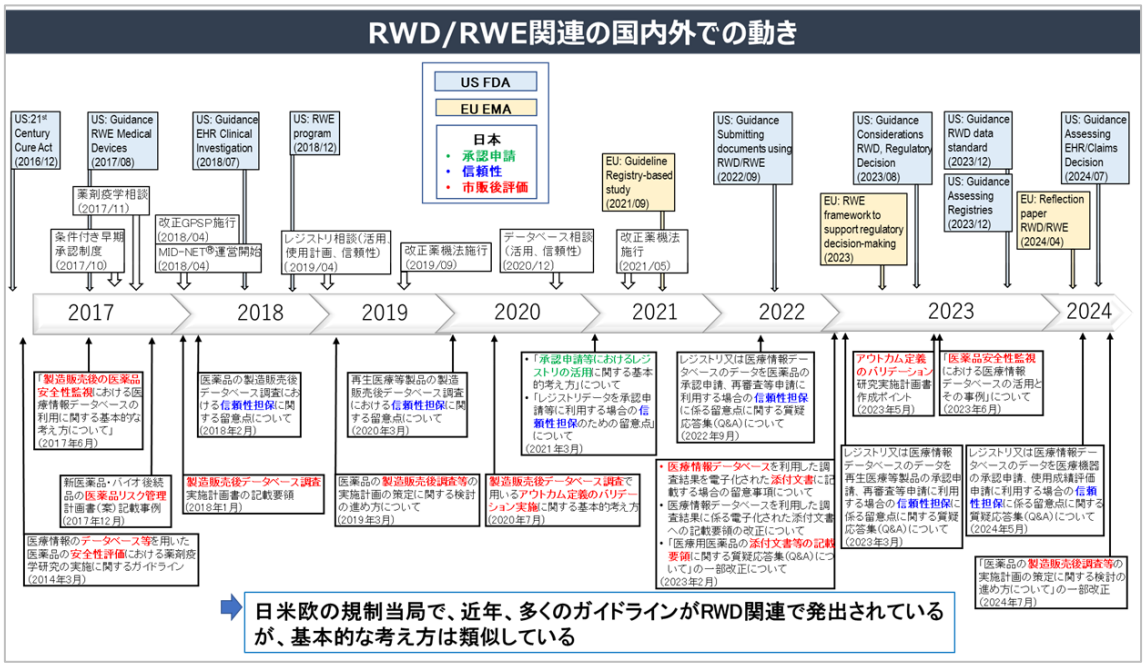
PMDA での取組みをもっと海外に向けて発信していくことが重要と考え、アメリカ臨床医学会が発刊している学術雑誌「Clinical Pharmacology & Therapeutics」に論文を投稿し、2021 年に掲載されました。論文では、リアル・ワールド・データ（RWD)、リアル・ワールド・エビデンス(RWE)を承認審査及び安全対策に活用した事例と今後の方向性を紹介しています。



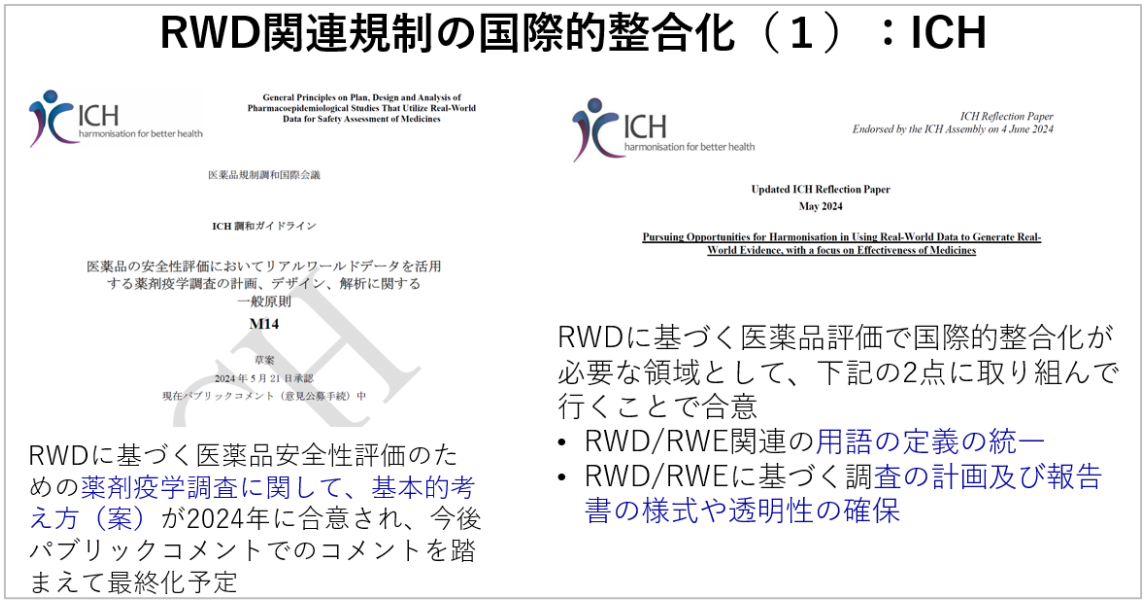
RWD のソースには、電子カルテ、画像データ、患者が直接 PRO の医療機器に入力したデータ、電話調査の結果などがあります。これらをデータベースに取り込み、製薬企業や医療機器メーカーが活用すると、通常の臨床試験を実施するよりはコストが安く、効率的に検討が可能になるのではないかと期待されています。



RWD は承認申請だけではなく、再審査にも活用可能です。再審査では、市販後の一定期間（例えば、８年間）に医薬品の安全性等に関して集積された情報をもとに、改めてベネフィット／リスク評価を実施します。



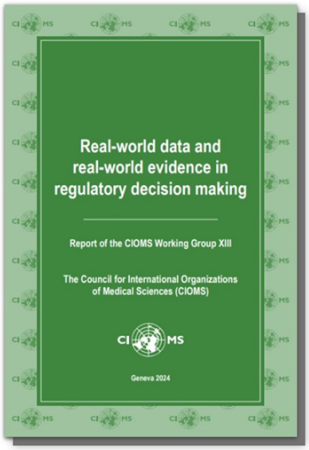
RWD 及び RWE について、日米欧の規制当局では近年多くのガイドラインが発出しており、その発出時期や考え方は類似しています。PMDA は、FDA や EMA とも守秘義務協定を締結し、密な情報交換を行い、他国の規制当局の方向性と考え方を把握した上で検討を進めているため、日本での対応が海外に比べ遅れている、あるいは国際基準とは乖離しているといったことは現状ではありません。



世界的な医薬品開発の多くは ICH のガイドラインに従って行われます。直近では、医薬品安全性評価のために、RWD の使用方法に関する計画、デザイン、解析方法を定めたガイダンス「M14」の案が公表され、パブリックコメントが実施される段階に至っています。パブリックコメントを踏まえて必要な改訂等を行った上で、最終的には、厚生労働省からガイダンスが通知として発出される予定です。

ICH では、RWD 活用に関するガイダンスやリフレクションペーパーというものが随時公表されています。2024 年の 5 月には、RWD・RWE 関連用語の定義統一、RWD/RWE に基づく調査の計画報告書の様式、透明性の確保に関するガイドラインの作成を提案するリフレクションペーパーが公表されました。

RWD関連規制の国際的整合化（２）：
CIOMS（The Council for international Organization of Medical Science）



Published in 2024

This consensus report aims to describe the potential use of RWE for decision making; RWD and data sources; key scientific considerations in the generation of RWE; and ethical and governance issues in using RWD.

This report was developed to inform discussions about the use of RWD and RWE for regulatory and health care decision making, including decisions to make a product available for use (authorisation), to cover the costs of its use (reimbursement), and to use a product for a particular patient (clinical use).

https://cioms.ch/working-groups/real-world-data-and-real-world-evidence-in-regulatory-decision-making/

また、WHO 関連組織の CIOMS からは、2024 年「Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making」が公表されました。この検討成果を基に、今後 ICH においても、規制当局がどのように RWD・RWE を活用し、意思決定に役立てていくのかに関するガイダンスの検討が促進されることが期待されます。

レジストリデータの活用に関する通知

「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（令和３年３月23日付け薬生薬審発0323第１号・薬生機審発0323第１号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・医療機器審査管理課長連名通知）

承認申請	□ 臨床試験計画時における実施可能性の調査等にレジストリデータを活用する場合
	□ **臨床試験の外部対照等としてレジストリデータを承認申請に活用する場合**
	□ 臨床試験の補完又は代わりとしてレジストリデータを承認申請等に活用する場合
再審査等申請	□ 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、並びに条件及び期限付承認を受けた再生医療等製品の評価にレジストリデータを活用する場合
	□ **製造販売後の評価にレジストリデータを活用する場合**

主に上記の活用目的を想定し、承認申請における臨床試験の外部対照等として活用する場合や有効性・安全性の評価に活用する場合の以下の観点を含めて基本的な考えや留意点などを整理

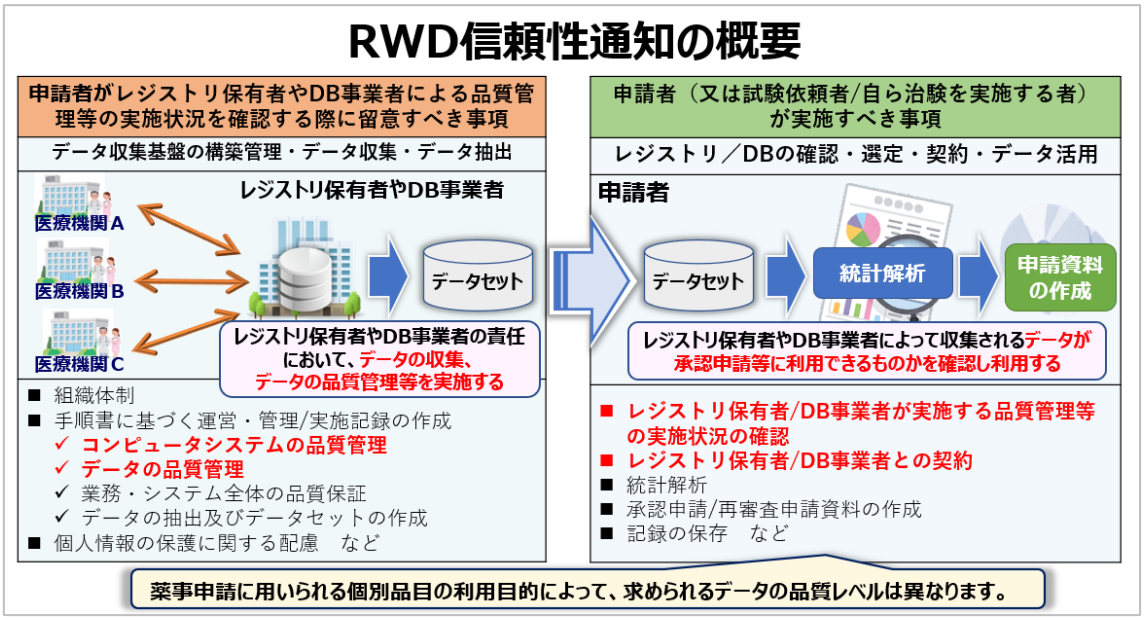
患者集団 ｜ 評価項目 ｜ 評価期間 ｜ 統計手法 ｜ 自然歴の観察研究のタイプ（前向き、後向き） 等

RWDを活用する際の大前提・・・

信頼性の高いデータ × 適切な調査・解析計画 ＝ 評価可能な結果

診療記録等の医療情報データベースのデータを用いて承認申請等のための有効性及び安全性の評価を行う場合においても、本基本的考え方に準じることが可能な部分はあると述べられています。

RWD・RWE の活用について、日本への導入を検討する中で、多くの企業やアカデミアから「薬事申請にどのように活用可能か」、「薬事申請に活用するためにどのようなポイントを検討すべきか」、「RWD の管理等の基準は何か」などの質問が数多く寄せられました。このようなご意見に対応するため PMDA では、厚労省と連携して、RWD・RWE 活用に関する通知を 2 本発出しました。一つは RWD・RWE の使い方のオプションを提示した通知です。レジストリデータ、特に自然歴、疾患のナチュラルヒストリーを追うレジストリデータは、臨床試験や治験の外部対照として活用が可能であり、貴重なデータとなっています。



二つ目が、RWD・RWE の信頼性を担保するための留意点を示した通知です。レジストリの保有者と申請者に注意してほしい点をまとめています。

RWDに関する相談（医薬品・再生医療等製品）

審査部

レジストリ使用計画相談（980,300円）

- 個別品目の有効性及び安全性の評価にあたり、レジストリを活用したい場合に、当該レジストリの使用計画について、活用目的に即した使用の妥当性及び評価項目の充足性等について指導及び助言を実施。

【主に製造販売業者が対象】

疫学調査計画相談（3,007,900円）

- 使用成績比較調査又は製造販売後データベース調査等に関する手続きや調査計画に関する指導及び助言を実施。

【主に製造販売業者が対象】

信頼性保証第一部

医薬品/再生医療等製品 レジストリ活用相談（100,000円）

- レジストリの利活用を前提とした計画の考え方、また、その際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について指導及び助言を実施。

【主にアカデミア（レジストリ保有者）が対象】

医薬品/再生医療等製品 レジストリ信頼性調査相談（3,600,000円 承認申請・オーファ以外）

- 個別品目について、調査等の開始前にレジストリの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を実施。

【主に製造販売業者が対象】

医薬品 データベース活用相談（1,085,000円）

- データベースの利活用を前提とした計画の考え方、また、その際のデータベースの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について指導及び助言を実施。

【主にDB事業者が対象】

医薬品 データベース信頼性調査相談（3,600,000円 承認申請・オーファ以外）

- 個別品目について、調査等の開始前にデータベースの信頼性担保の考え方に対する助言又は申請前に当該調査の信頼性に関する確認を実施。

【主に製造販売業者が対象】

PMDA には企業向けに「レジストリ使用計画相談」や「疫学調査計画相談」などの相談枠を設けており、2021 年から 2024 年において、企業及びアカデミアからの多数の相談に対応しました。

5. RWD を活用した承認事例

RWDを活用して承認された医療機器

［医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス，PMDRS，52（5），318～324（2021）］

製品名	製品概要（取得した適応）	活用のタイプ	活用したレジストリ
EXCOR Pediatric小児用体外設置式補助人工心臓システム	体外式補助人工心臓（小児重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助（BTT））	外部対照比較	ELSO-DB：ECMO患者レジストリ（米国）
カワスミNajuta胸部ステントグラフトシステム	ステントグラフト（胸部大動脈瘤治療）	外部対照比較	JACVSD：成人心臓血管外科手術DB（日本）
植込み型補助人工心臓システムHVAD	植込み型補助人工心臓（重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助（BTT））	外部対照比較	INTERMACS：補助人工心臓レジストリ（米国）
daVinciサージカルシステム	手術用ロボットユニット（一般消化器外科、胸部外科、心臓外科、泌尿器科、婦人科における内視鏡手術）	外部対照比較	STS-DB：胸部外科DB（米国）
MitraClip NTシステム	経皮的僧帽弁接合不全修復システム（外科手術困難症例）	外部対照比較	Duke Medical CenterのDB（米国）
SATAKE･HotBalloonカテーテル	経皮的高周波アブレーション（発作性心房細動）	外部対照比較	J-CARAF DB:心房細動カテーテルアブレーションレジストリ（日本）
植込み型補助人工心臓Heart Mate 3	植込み型補助人工心臓（心臓移植不適応の重症心不全患者に対する長期の循環補助（DT適応））	外部対照比較	INTERMACS：補助人工心臓レジストリ（米国） J-MACS：補助人工心臓レジストリ（日本）
Paxman Scalp CoolingシステムOrbit及びキャップ	頭部冷却装置（固形癌に対する薬物療法を受ける患者の脱毛抑制）	臨床試験の補完（参考情報）	Netherlands Cancer Registry（オランダ）
エドワーズサピエン3	経カテーテルウシ心のう膜弁（症候性重度大動脈弁狭窄症を有する外科手術低リスク患者）	臨床試験の補完（参考情報）	STS/ACC TVT Registry：TVTレジストリ（米国）
コアバルブEvolut R	経カテーテルブタ心のう膜弁（症候性重度大動脈弁狭窄症を有する外科手術低リスク患者）	臨床試験の補完（参考情報）	STS/ACC TVT Registry：TVTレジストリ（米国）
エドワーズサピエン3	経カテーテルウシ心のう膜弁（植込み済み大動脈生体弁の閉鎖不全）	臨床試験の補完（参考情報）	STS/ACC TVT Registry：TVTレジストリ（米国）

これまでの RWD を活用した承認事例は、医療機器領域に多くなっています。アメリカでも同様で、FDA は臨床試験データではなく、既存のデータを使って承認するケースが多い状況です。RWD の活用方法としては、ナチュラルヒストリーとしての活用です。例えば、医療機器を使用しなかった場合や既承認医療機器を使用した場合を外部対照とし、新しい医療機器の有効性を比較検討するような場合に RWD が活用されています。

しかし、これらの多くは欧米のレジストリデータや RWD を活用した事例であり、日本のレジストリデータを使用した承認品目はまだ少ない状況です。

医療機器承認品目の事例：レジストリデータを臨床試験の代替として活用

品目名（製造販売業者）	品目の概要	使用目的（適応追加部分を抜粋）
エドワーズ サピエン３（エドワーズライフサイエンス株式会社）	経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVR）などに使用する医療機器。 ウシ心のう膜弁とバルーン拡張型の金属製フレーム等から構成される。	外科的又は経カテーテル的に留置した大動脈生体弁の機能不全（狭窄、閉鎖不全又はその複合）による症候性の弁膜症を有し、かつ外科的手術を施行することができず、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者。 TAV in TAVの適応追加（下線部）：承認年月日 2022/9/27

2013年に外科的手術が施行できない患者に対する治療として経カテーテル的大動脈生体弁（TAV）が本邦に導入。

留置したTAVの耐久性にも限界があり、劣化により再治療を必要とする症例が現在生じている。

TAVの内側に経カテーテル的にTAVを重ねて留置する手技（TAVinTAV）による治療のニーズが高まる。

TVT Registryのデータを活用

- TVT Registry（Transcatheter Valve Therapies Registry）は、米国胸部外科学会及び米国心臓学会主導で、2011年12月より米国にて実施されているレジストリ。
- TAV in TAVの対象となる患者は限定的であり、かつ対象となる患者の年齢等を考慮すると臨床試験の実施には困難を伴うと考えられる。一方で、本治療のニーズが高いこと、日米におけるTAVRの医療環境等が大きく異ならないこと等を踏まえ、TVT Registryのデータを活用して評価を行うことは可能と判断。
- 本申請に先立ち「医療機器レジストリ信頼性調査相談」が実施され、レジストリデータの信頼性について確認等を行った。その結果、データの信頼性については担保されていると判断。

最近の承認事例として、経カテーテル的に大動脈弁を修復する生体弁を挙げます。日本のデータは使われておらず、米国胸部外科学会と米国心臓学会が作ったデータベー

スを基に申請資料が構成されています。

RWDを活用して最近承認された医薬品一覧（2021年4月～2024年3月末）

承認年月	一般名	効能・効果	RWDの内容	RWDの活用目的	資料区分
2022.3	① TRA ② PER	がん化学療法後に増悪したHER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	**SCRUM-Japan レジストリ （n=5#）**	臨床試験においてRWD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	**評価**
2024.1	ロナファルニブ	HGPS及びプロセシング不全性のPL	**米国**のプロジェリア研究財団（PRF）が有する国際プロジェリア疾患登録システムから抽出 （n=173#）	**外部対照**（同上）	参考
その他、RWDが審査時に提出された品目					
2022.3	オリプダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症	小児ASMD患者の自然経過観察研究のデータ（海外）（n=14#）	**外部対照**（※）	**参考**
2022.6	ボソリチド（遺伝子組換え）	骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症	小児ACH患者における成長に関するデータを収集することを目的とした自然歴研究（海外）（n=1329#）	**外部対照**（※）	**参考**
※：疾患の自然歴から臨床試験成績を補足的に説明するために提出された。#：解析対象例として					

一方で、RWD・RWE を使った医薬品の承認はまだ少ない状況ですが、活用事例としては、希少疾病、オーファンドラッグの領域が多くなっています。

医薬品承認品目の事例①：レジストリデータを臨床試験の外部対照として活用

国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）のTRA/PER群：
化学療法歴を有するHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者
SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群：
SCRUM-Japan 規制対応レジストリに登録された患者のうち、TRIUMPH試験と同様の適格基準を満たすHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸直腸癌患者

資料区分	試験名	登録例数	有効性（奏効割合（%））	用法・用量の概略
評価	TRIUMPH試験	TRA/PER群：30 腫瘍組織検査陽性集団：27 血漿検体検査陽性集団：25	29.6（8/27例） 28.0（7/25例）	TRA*1 とPER*2 との併用投与
		SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群：6*3	0（0/5*4例）	主治医により選択された治療
参考		SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群：14	0（0/13*4例）	

*1：初回 8 mg/kg、2回目以降 6 mg/kg をQ3Wで静脈内投与、*2：初回 840 mg、2回目以降 420 mg をQ3Wで静脈内投与、
*3：本人の署名により同意が得られた患者のみが対象とされた、*4：最良総合効果の評価が可能であった症例数

例えば、がんセンター東病院が運営している SCRUM-Japan レジストリを活用し、「HER2」が陽性の結腸、直腸がんに対して、抗がん剤の有効性を示し、医薬品が承

認されました。SCRUM-Japan レジストリでのデータは5例と限られた症例でしたが、このレジストリのデータ活用が、薬の承認につながっています。

また、プロジェリアや酸性スフィンゴミエリナーゼ欠損症、骨端線閉鎖を伴わない軟骨無形成症など、他の希少疾病の申請においても、自然歴を追ったようなレジストリデータが外部対照として活用され、承認に至っているケースもあります。

医薬品承認品目の事例②：レジストリデータを臨床試験の外部対照として活用

- ◆ バイアスが生じる要因とその影響、最小化のために講じた方策等に関する詳細な考察を確認
- ◆ 実施した生存時間解析の結果から本剤の有効性は示唆されているものと判断

審査報告書：「7.R.1.2.3」より抜粋
（7.R.1.2.1～7.R.1.2.3 の申請者説明を踏まえたPMDAの結論の抜粋）

機構は、7.R.1.2.1～7.R.1.2.3 の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性について、以下のように考える。治療コホートと外部対照集団である未治療コホートの生存時間の比較に際しては各種のバイアスが混入する可能性があり、比較には限界があるが、現時点で得られている情報から推測されるコホート間の比較におけるバイアスに関しては、「7.R.1.2.3 バイアスが生じる要因について」の項で示された申請者の説明を踏まえると、可能な範囲での対応はなされており、コホート間の比較に際して結果解釈に大きく影響を及ぼすほどの懸念は認められていなかったものと考える。また、未知のバイアスによる結果への影響に関する懸念を払拭することには限界があるが、生存時間という評価指標としての客観性や疾患の特徴を考慮すれば、一定の評価は可能と考える。未治療コホートと治療コホートの比較による生存時間解析の結果、主要な解析において統計学的に有意な生存時間の差が認められており、得られた平均生存時間のコホート間での差の大きさ、さらには各感度分析においても主要な解析結果を支持する結果が得られていることも考慮すると、実施した生存時間解析の結果から本剤の有効性は示唆されているものと考える。

ゾキンヴィカプセル50mg、同カプセル75mg　審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240116001/111298000_30600AMX00019_A100_1.pdf

RWD を使った品目の評価は、「治療コホートと外部対照集団である未治療コホートの生存時間の比較」を行うことが多いです。しかし、比較にはバイアスが入る可能性があり、限界もあります。そのため申請者は、想定しうるバイアスについて可能な限り考慮した上で、適切な評価が実施できるように対応することが求められています。また、感度分析も実施し、主要な結果との頑健性を確認することも重要です。

日本のレジストリは、現状において、薬事開発、薬事承認にはあまり活用されておりません。

日本のレジストリが抱える課題として、下記のような点が挙げられます。

① データの品質管理面では、手作業による入力ミスや転記ミスが頻発し、データベースとしての正確性が担保されていない場合がある。

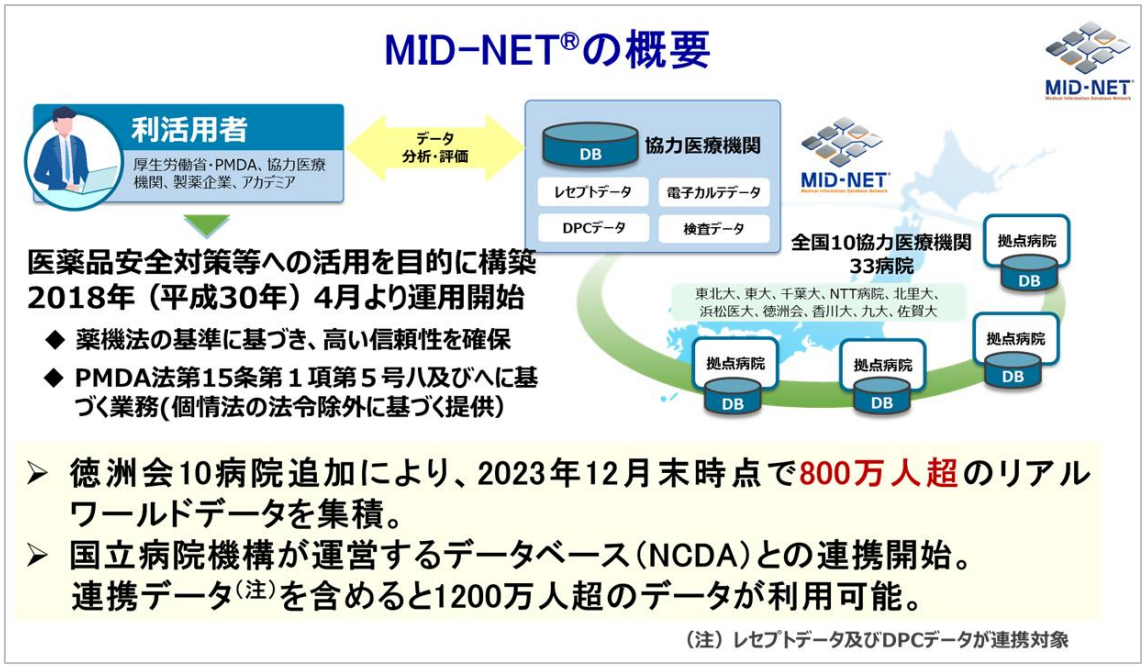
② レジストリでは、合併症や同時期に使用される併用薬に関するデータ等が含まれないことが多く、結果のバイアスにつながる懸念がある。

③ 診断や手術時点は詳細なデータがあるものの、2 年後、5 年後、又は 10 年後といった長期にわたる追跡が十分にできない場合がある。

④ 情報の粒度について、例えば医薬品のレジストリでは、薬の一般名と使用時期のみしかわからず、その剤形、投与量や投与期間など重要なデータがレジストリデータベースには入っていない場合がある。

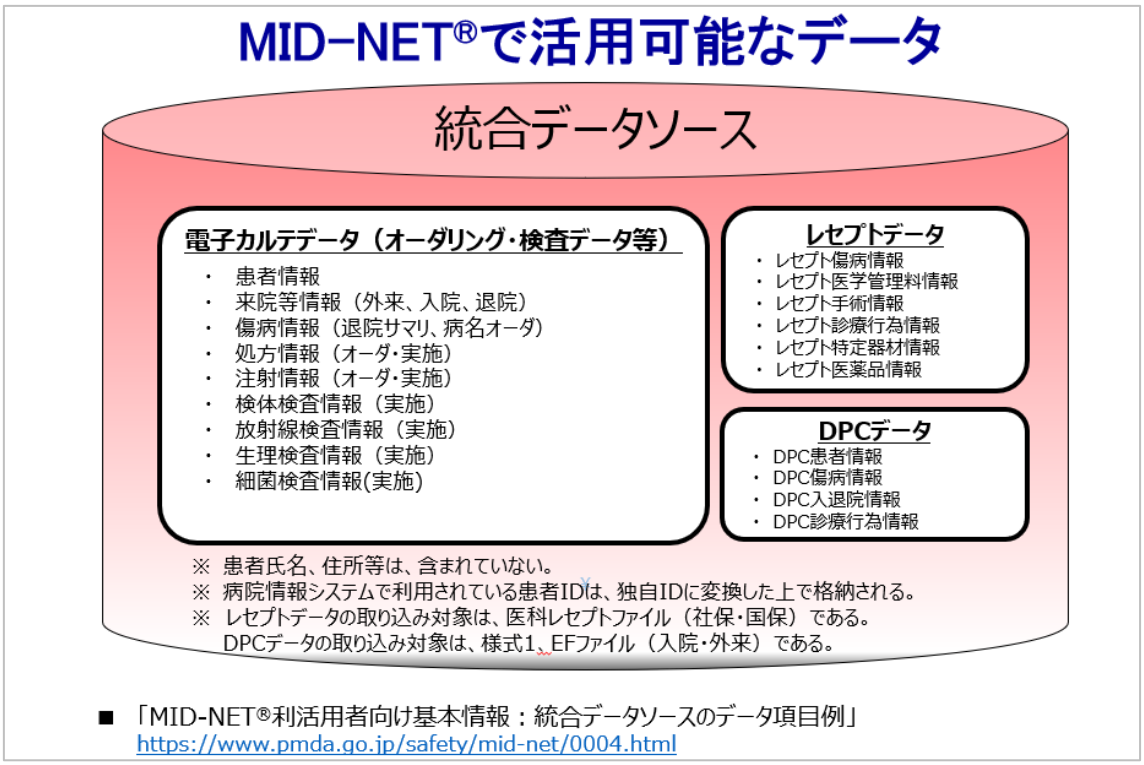
上記のような点、日本には 1,000 近いレジストリがありますが、実際に薬事申請へ活用されているレジストリは少ないということの理由ではないかと考えています。

6. MID-NET ®データの品質管理と標準化の重要性

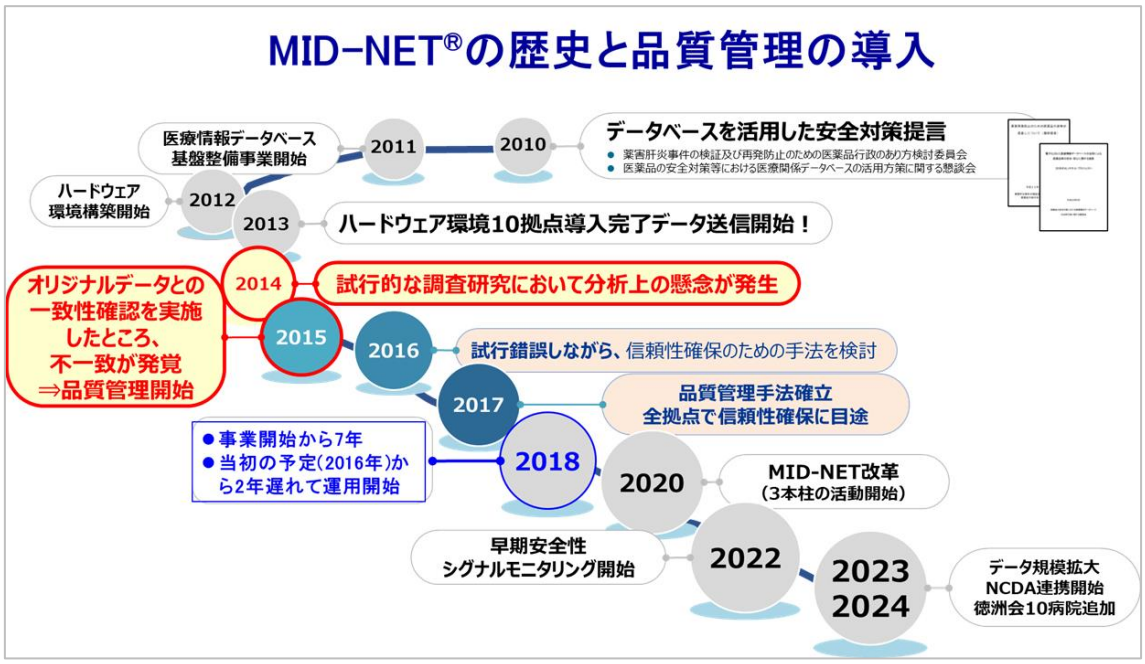


最後に、MID-NET での経験を踏まえ、RWD・RWE の品質管理や標準化が重要であることを説明します。

MID-NET は全国の 10 の協力医療機関、33 病院の診療のレセプトデータ、電子カルテの一部、DPC データ、検査データなどが集積されています。2024 年は国立病院機構との連携により、1200 万人規模のデータベースへと拡大しました。

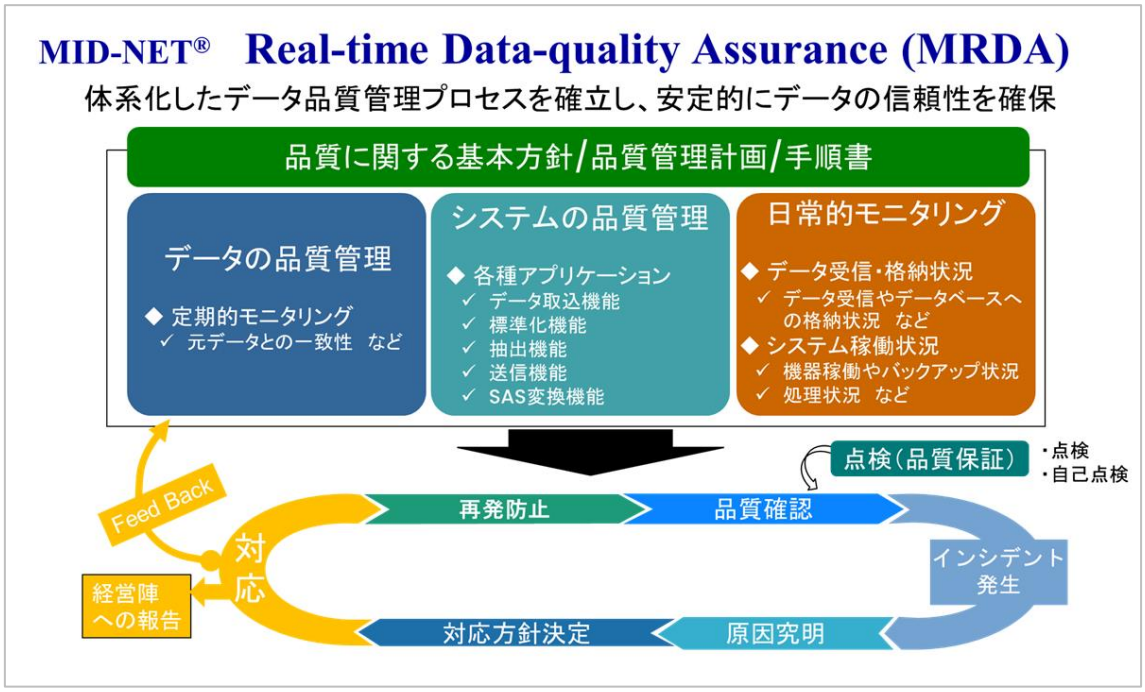


しかし、臨床検査値データ、レセプト、DCP データが主体であり、診療情報という非構造化データ、画像診断のレポートや病理診断のレポートは含まれておりません。

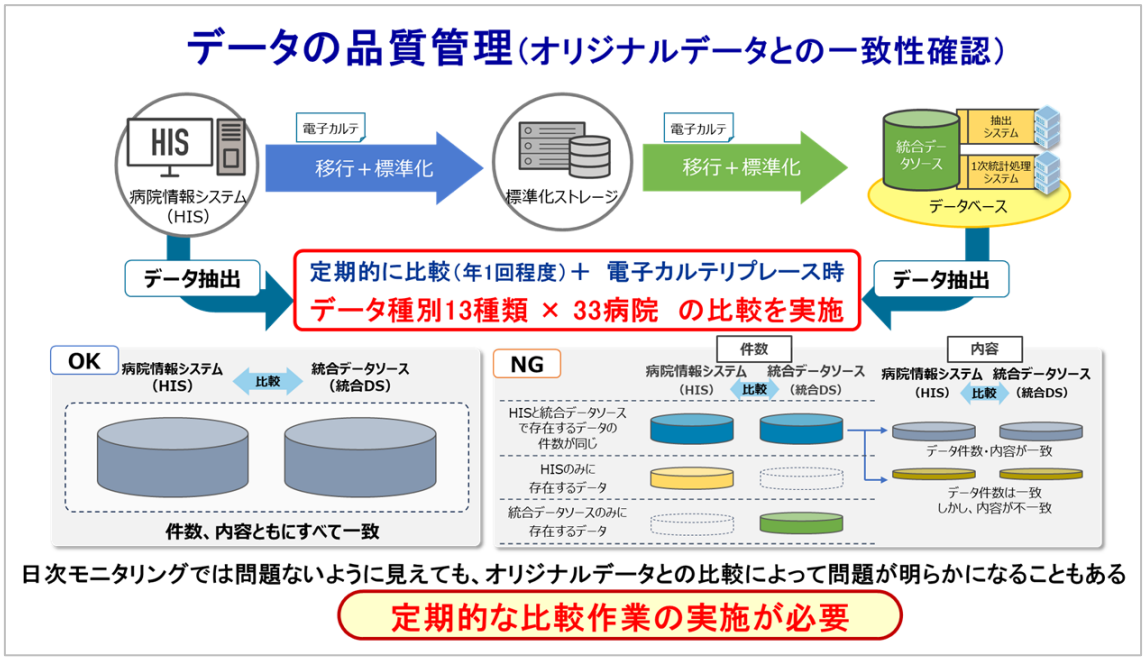


MID-NET の歴史は、2010 年頃にさかのぼります。データベースの信頼性や標準化の課題に対する対応等が必要であったため、実際には 2018 年に本格稼働を開始しました。

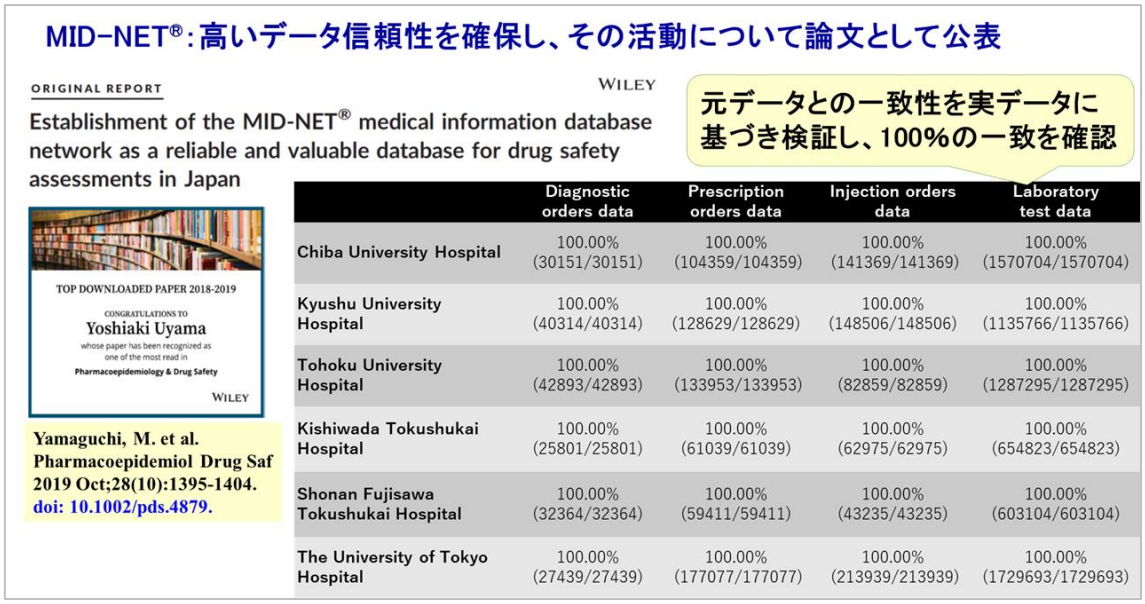
MID-NET のデータは、各医療機関の病院情報システムをソースとして、標準化を経て、PMDA が各医療機関に設置したデータベースに集積しており、PMDA 自体でデータを保有しているわけではありません。利用者は行政、企業、アカデミアで、特定の調査目的に対応した条件でデータが抽出され、抽出されたデータセットが、各病院から PMDA のデータセンターに送信されますので、利活用者は、そのデータセットを解析することとなります。



品質管理はデータベースを構築する上で重要な要素です。例えば、電子カルテのシステムリプレイスなどが行われると、異常なデータが検出されることがあります。医療機関は病院内の部門システムなども含めて、システム上の設定を変更することがよくあると思いますが、軽微な変更もあり、全ての変更をリアルタイムで PMDA に伝えていただけるわけではありません。そのため、データの送受信状況などを把握して、通常の状況と異なるなどの異常があった場合には、PMDA から医療機関に確認することで、システム上の変更を早期に把握することが可能であり、モニタリング業務はデータベースの信頼性を確保する上で非常に重要です。



現在、MID-NET では 13 種類のデータについて、各病院でモニタリングを実施しています。

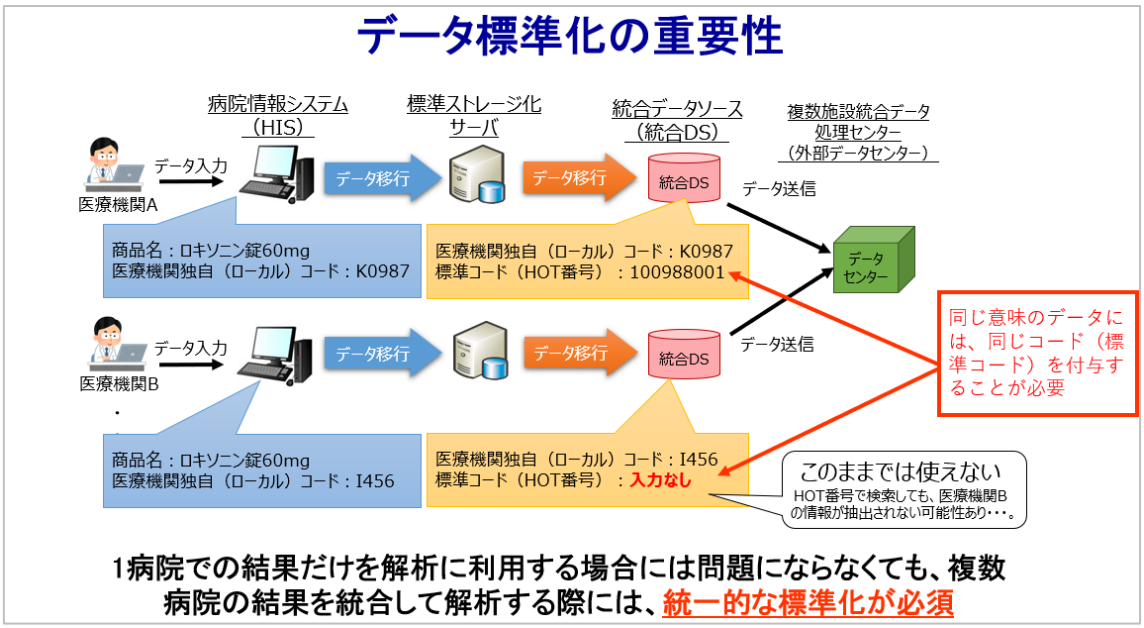


	Diagnostic orders data	Prescription orders data	Injection orders data	Laboratory test data
Chiba University Hospital	100.00% (30151/30151)	100.00% (104359/104359)	100.00% (141369/141369)	100.00% (1570704/1570704)
Kyushu University Hospital	100.00% (40314/40314)	100.00% (128629/128629)	100.00% (148506/148506)	100.00% (1135766/1135766)
Tohoku University Hospital	100.00% (42893/42893)	100.00% (133953/133953)	100.00% (82859/82859)	100.00% (1287295/1287295)
Kishiwada Tokushukai Hospital	100.00% (25801/25801)	100.00% (61039/61039)	100.00% (62975/62975)	100.00% (654823/654823)
Shonan Fujisawa Tokushukai Hospital	100.00% (32364/32364)	100.00% (59411/59411)	100.00% (43235/43235)	100.00% (603104/603104)
The University of Tokyo Hospital	100.00% (27439/27439)	100.00% (177077/177077)	100.00% (213939/213939)	100.00% (1729693/1729693)

認められる事象としては、ある部門でのデータの不整合、ある時期の検査結果等のデータ欠落などです。また、処方中止や 1 日量、1 回量の取り扱いが医療機関ごとに異なるような場合もありました。当時の医療情報活用部においては、各医療機関のデー

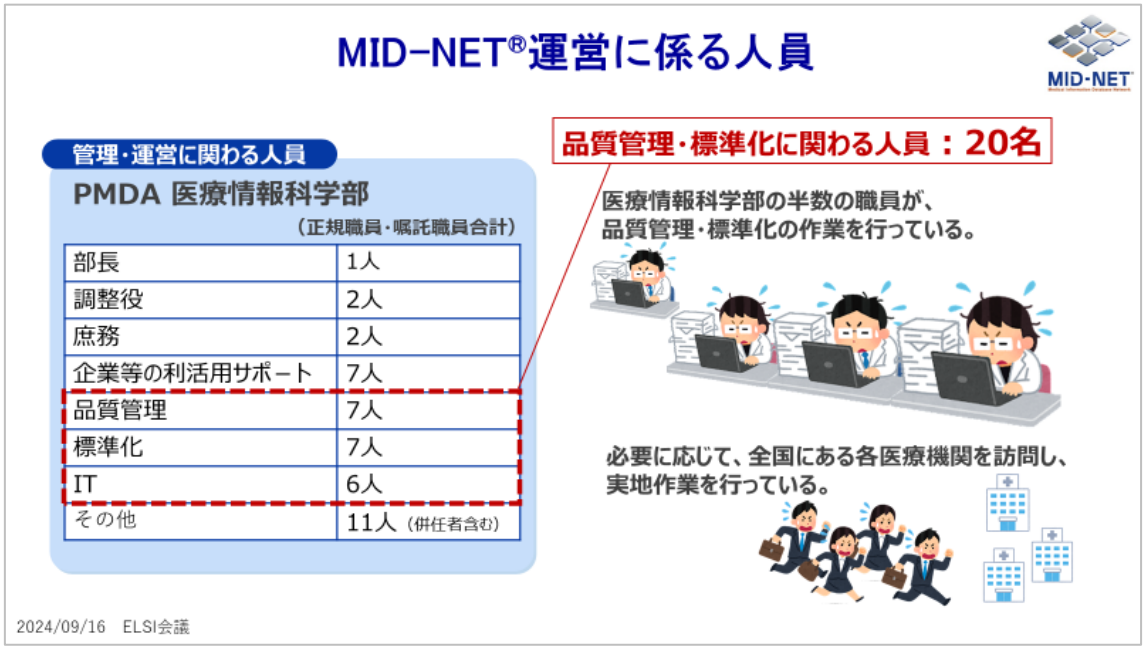
タが正確に、データベースに反映されているかどうかをチェックするため、品質管理プロセスを構築しました。この取り組みにより、元データと MID-NET のデータが 100%一致するまでに至り、様々な SOP などの整備を経て、運用開始に至ることができました。

次世代医療基盤法で対象となっているデータベースでは、残念ながらこのようなモニタリング活動を行っていないのが現状と伺っています。医師のカルテや電子カルテは正確だとの認識があるかもしれませんが、モニタリング作業などを通じてデータの品質を確保しない限り、日本の RWD は「ガベージイン、ガベージアウト」の状態になりかねないと考えています。



もう 1 つ重要の要素はデータの標準化です。各医療機関は独自のローカルコードを使用しています。例えばロキソニン錠という痛み止め薬も、ある医療機関ではロキソニン 60mg 錠を「K0987」と表現している一方、他の医療機関では別のコードが振られています。異なる医療機関のデータを統合して活用するためには、「HOT 番号」を使い、ロキソニン錠 60mg では、各医療機関のローカルコードに対して HOT 番号「100988001」を付与することが必要となります。これが標準化です。標準化を実施

しないと、同じ意味のデータに対して医療機関ごとに異なるコードで表現されたデータとなり、データの利活用者は RWD の意味を適切に解釈することができません。この標準化のために、医療機関ごとに事前に臨床実態を確認し、全医療機関のデータが一括して活用できるよう標準コードを決定していくプロセスには、膨大なリソースが必要となります。



そのために、PMDA は品質管理や標準化、IT を含めたビッグデータの根幹に関わる業務を約 20 人の職員を配置しています。現在、日本全国で進行しているゲノム情報、他の RWD をみても、これぐらい人海戦術と経費をかけて品質管理と標準化を行っているデータベースはないと思います。

これは MID-NET だけの問題ではなく、SSMIX-2 の規約に基づく品質管理も行っているため、どこの病院でも起こり得る問題と認識し、対応することが必要だと思います。