

PROPOSAL

患者レジストリデータを
医薬品等の承認申請資料等として活用する場合における
データの信頼性担保に関する提言
[平成 31 (2019) 年 1 月]

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業
研究開発課題名：患者レジストリーデータを用い、
臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究
[課題管理番号 JP18mk0101068]

はじめに

昨今、希少疾病等でランダム化比較試験による治験の実施が困難な場合等に既存の患者レジストリを活用し医薬品、医療機器や再生医療等製品（以下、「医薬品等」という）の製造販売承認申請や再審査申請（医療機器における使用成績評価を含む）（以下、「承認申請等」という）の資料とすることや、いわゆる“リアルワールドデータ real world data”として医薬品等の評価に活用することを模索する取り組みが進められている。

患者レジストリは、行政や医療機関、学会等のさまざまな実施主体により、多様な医学的・科学的目的に基づき設計・運用されており、その目的に応じた対象患者の診療データ等が一元的にデータベースに集積されている。患者レジストリの医薬品等の開発への活用方法としてはさまざまありうるが、個別の医薬品等を前提とした主な活用方法として、以下の5つが考えられる。

- (1) 市場調査・治験の実施可能性調査
- (2) 治験・製造販売後臨床試験の実施計画作成
- (3) 治験・製造販売後臨床試験の候補患者のリクルート
- (4) 検証的試験で通常採用される有意水準・検出力のランダム化比較試験による開発が困難な希少疾病等の領域や医療機器等を対象とした治験・医師主導治験（以下、「治験等」という）のうち、
 - 有意水準・検出力の設定を緩めたランダム化比較試験も実施困難な状況
 - 必ずしも同一試験内に対照群を置くことは必要ではないが、外部対照の情報が医薬品等の

評価に役立つ状況

での外部対照（既存対照を含む）等

(5) 製造販売後調査

患者レジストリデータを承認申請等の資料として活用する際には、上記(4)は承認申請資料としての活用、また、(5)は再審査申請資料としての活用が想定される。特に(4)については、大別して、(i)有効性の根拠となるランダム化比較試験による治験データの代替としての活用、(ii)安全性に関する情報等の観点から臨床データパッケージを補完するものとしての活用、(iii)治験等の状況下では収集が困難な医療の実態に即したデータを得る手段としての活用に分けられる。

承認申請等への活用が可能であるか否かは、患者レジストリの目的や設計・運用の状況に応じて異なる。患者レジストリの活用方法は疾患領域や目的に応じて非常に多様であり、通常は承認申請等を前提とせずに設計・運用されているため、集積されたデータの質の水準にはバラツキがある。少なくとも「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日付け28文科振406号・科発0228第1号・医政発0228第1号文部科学省研究振興局長・厚生労働省大臣官房厚生科学課長・厚生労働省医政局長通知）でも求められているように、研究者が研究に用いる情報および当該情報に係る資料を正確なものにしなければならないという意味で、データの信頼性担保が必要であるとの認識は共有可能であるが、その水準や実現方法に関する考え方は状況に応じて異なりうる。これらの現状から、患者レジストリを承認申請

(注) 本文書は平成28～30年度の研究成果として研究班においてとりまとめたものである

等に活用する際の、データの信頼性担保の考え方については、慎重に検討する必要がある。患者レジストリに求めるべきデータの信頼性の水準や担保方法は、レジストリの活用目的に沿って設定すべきと考えられるため、すべての目的に対処しうる信頼性基準として一律に定めることは困難であり、かつ、適切でもない。データを承認申請等に活用する場合、その活用目的に照らして十分な水準で患者レジストリのデータの信頼性が担保されている必要がある。ただし、患者レジストリを承認申請等に活用する場合であっても、いわゆる治験等と同一水準の要求事項を設けることは必ずしも妥当ではなく、患者レジストリに特有の水準を明確にすることが求められる。一方で、患者レジストリのあり方も活用方法も多様であることから、データの信頼性担保のあり方が不明瞭であるがために、本来活用の可能性があるデータが活用されないということも生じかねない。

そこで、患者レジストリデータを承認申請資料または再審査申請資料（以下、「承認申請資料等」という）として活用する場面にしぼり、医薬品等に関する承認申請等の目的で患者レジストリを活用する際に満たされるべき患者レジストリの設計や運用に係わる要求事項、および、患者レジストリを医薬品等の承認申請等に活用する場合の申請企業に対して要求されるであろう事項について、それぞれ、患者レジストリの設計・運用を行う者（以下、「患者レジストリ保有者」という）、および、当該患者レジストリを医薬品等の承認申請等に活用する者を対象として、本文書により基本的な考え方（以下、「本提言」という）を提示する。これにより患者レジストリの承認申請資料等としての活用が考慮される可能性が高まること、および、実際にデータが活用される機会が増えることを期待する。

1. 目的

本提言は、患者レジストリを医薬品等の承認申請等に活用する場合あるいは活用することを想定している場合に、患者レジストリ保有者あるいは当該患者レジストリを医薬品等の承認申請等に活用する者が、そのデータの信頼性を適切に担保するために考慮する必要がある留意事項を、①患者レジストリの設計・運用に係わる事項、および、②承認申請資料等に提示される情報をその活用目的に照らして十分な水準で信頼性の担保がなされたものとするに係わる事項の2つの側面からまとめたものである。

なお、患者レジストリを承認申請等に活用する場合に生じる倫理的問題については重要な課題であり適切な対応が取られることが必要であるが、その詳細は別文書等

に譲ることとし、本提言では取りあげないこととする。さらに、承認申請等への活用に関わる事項については、現行のGCP省令で対応困難な事項も含まれるため、別途、制度面での対応方針の検討が必要であると考えられるが、その点についても本研究班での取り組み範囲を超えるため、本提言では取りあげないこととする。

2. 適用対象

本提言の適用対象は、①患者レジストリ保有者であって、当該患者レジストリのデータを、医薬品等の製造販売承認申請等を行おうとする者（以下、「申請者」という）に対して「はじめに」で前述した(4)および(5)の類型での承認申請資料等への活用のために提供する者あるいは提供を想定している者、および、②当該データを前述の(4)および(5)の類型で承認申請資料等として活用する者あるいは活用を想定している者（申請者）である。上記の条件に該当しない患者レジストリ保有者あるいは患者レジストリを活用する者は、本提言の対象外である。

一方、前述の(1)、(2)、(3)および臨床研究その他で上記承認申請資料等への活用を目的としない場合、あるいは、承認条件への対応を当初からの主たる目的とした患者レジストリであって当該対応に係わるGPSP (Good Post-marketing Study Practice) 省令等の規制の適用を受けるものの場合は、本提言の適用の対象外である。なお、特定の医薬品等の開発や薬事承認申請等を前提としない疾患ごとの代替エンドポイントの妥当性評価を行う等のレギュラトリーサイエンスの観点での活用がありうるが、この活用についても本提言の対象外とする。

3. データの信頼性の考え方

3.1 一般的な承認申請資料等の信頼性の基準と確認プロセス

承認申請書に添付されている資料に対して医薬品医療機器総合機構(PMDA)が行う治験等における申請データの信頼性の確認プロセスには、信頼性の基準(医薬品は医薬品医療機器法施行規則〔以下、「施行規則」という〕第43条、医療機器は施行規則第114条の22、再生医療等製品は施行規則第137条の25、再審査においては、医薬品は施行規則第61条、医療機器は施行規則第114条の42、再生医療等製品は施行規則第137条の42)に照らして確認する範囲とGCP (Good Clinical Practice) に照らして確認する範囲の大きく2つがある(図1)。

信頼性の基準の確認とは、承認申請書に添付されている資料について、その根拠資料を正確性、完全性・網羅性、保存性の観点から確認することである。主な根拠資

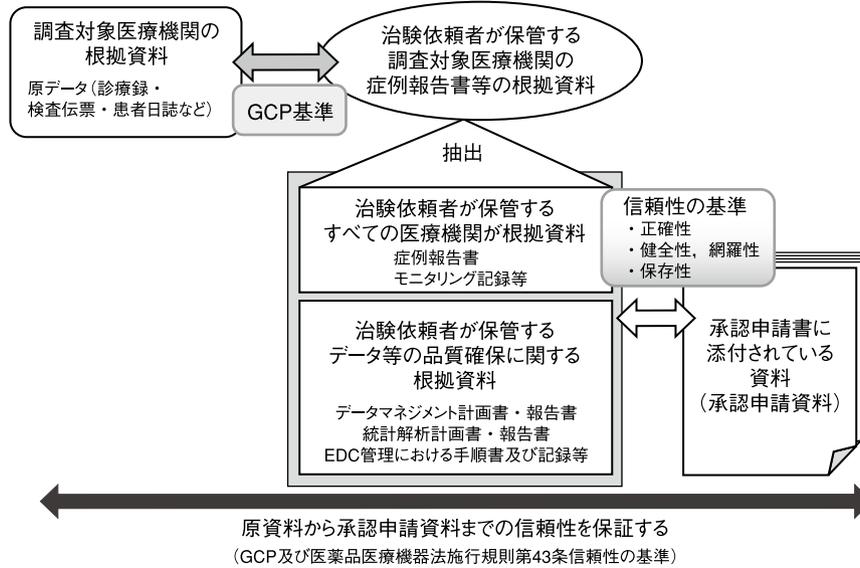


図 1 医薬品の治験におけるデータの信頼性保証の概略——GCP 基準と信頼性の基準

料としては、データマネジメント計画書・報告書、統計解析計画書・報告書等のデータ等の品質確保に関する根拠資料およびすべての医療機関の症例報告書やモニタリング記録等の治験依頼者が保存すべき資料等が該当する。また、これらの資料のうち、医療機関の症例報告書等の資料について GCP の基準に適合しているかの確認が必要であり、一定数の医療機関を抽出して GCP の適合性について医療機関で実地調査を行い、診療録、検査伝票、患者日誌等の医療機関で保管すべき根拠資料について確認を行っている。この目的は大きく 2 つあり、1 つは治験の科学的な質および成績の信頼性を確保すること、もう 1 つは被験者の人権の保護や安全の保持を図ることであり、後者の観点では被験者からの同意取得のプロセス等も確認している。

3.2 患者レジストリを承認申請資料等として活用する際の信頼性の基準と確認プロセス

患者レジストリにおけるデータの信頼性の確認プロセスとして、すべての GCP の適合性に係る実地調査に関連した要求事項を設けることは（その必要性は否定できないものの）、患者レジストリを用いた研究が、介入研究である治験とは異なる形態で計画・実施されるものであるため、現実的とは言いがたい。一方で、医学的・科学的目的のために設計・運用される患者レジストリであることから、各疾患領域の診療や患者フォローアップの実態、患者レジストリの活用目的に照らして十分な水準でデータの信頼性を担保するための患者レジストリの設計・運用がなされている必要があり、その意味からは、信頼性の基準に照らして確認することが合理的と考えられる。

そこで本提言では、GCP と信頼性の基準に係る適合性調査のそれぞれに関連した、要求されるであろう事項を列記することは避けつつも、それぞれの調査の対象となる部分の関連構造は維持し、①患者レジストリの設計・運用に関する事項（医療機関と患者レジストリ保有者との関係、図 2 の (a)）、および、②承認申請資料等に提示される情報がその活用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項（患者レジストリ保有者と申請者、申請者と承認申請資料等との関係、図 2 の (b) と (c)）の 2 つの側面から議論する。ただし、製造販売後の調査の基準については GPSP 省令が、製造販売後臨床試験の基準については GPSP および GCP 省令が適用される。

なお、多くの患者レジストリは治験とは異なり製薬企業が主体となって計画・運営するものではないため、GCP 省令第 12 条が想定している治験依頼者（製薬企業）と開発業務受託者との関係を、申請者（製薬企業）と患者レジストリ保有者との関係に当てはめることは困難である。その場合の申請者（製薬企業）と患者レジストリ保有者との間で交わされる契約は、GCP 省令第 12 条に準じたものになるとしても、データの活用方法や契約の当事者の関係性に依りて、実際には医師主導治験のデータを活用する際の製薬企業と自ら治験を実施する者との間のデータ提供等に関わる契約や、GPSP 省令に基づく製薬企業と医療情報データベース取扱事業者（以下、「DB 事業者」という）との契約に類似したものとなる可能性がある（図 3）。一般に、医療機関と患者レジストリ保有者との間の関係は契約の有無や関係性において多様であり、患者レジストリによっては、医療機関ではなく

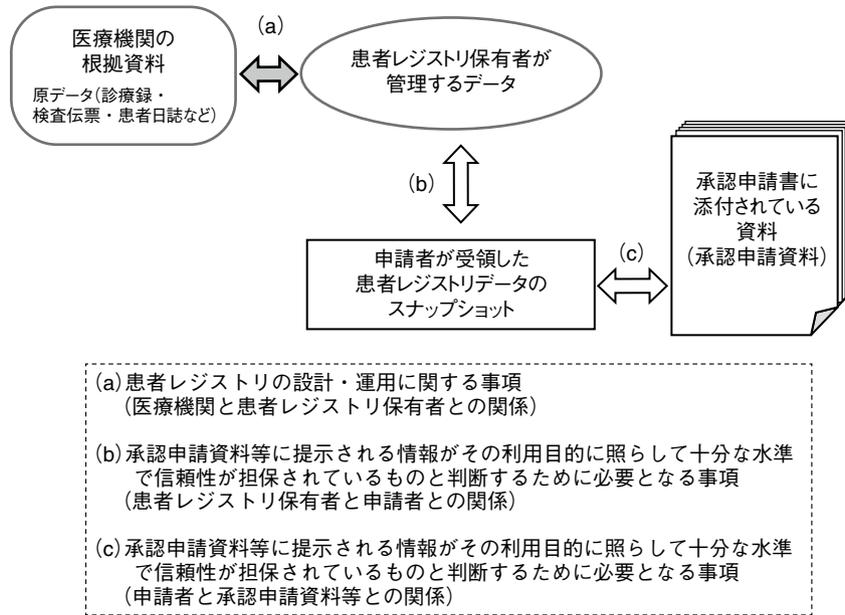


図 2 患者レジストリに関連する関係者間での信頼性保証を行うべき点

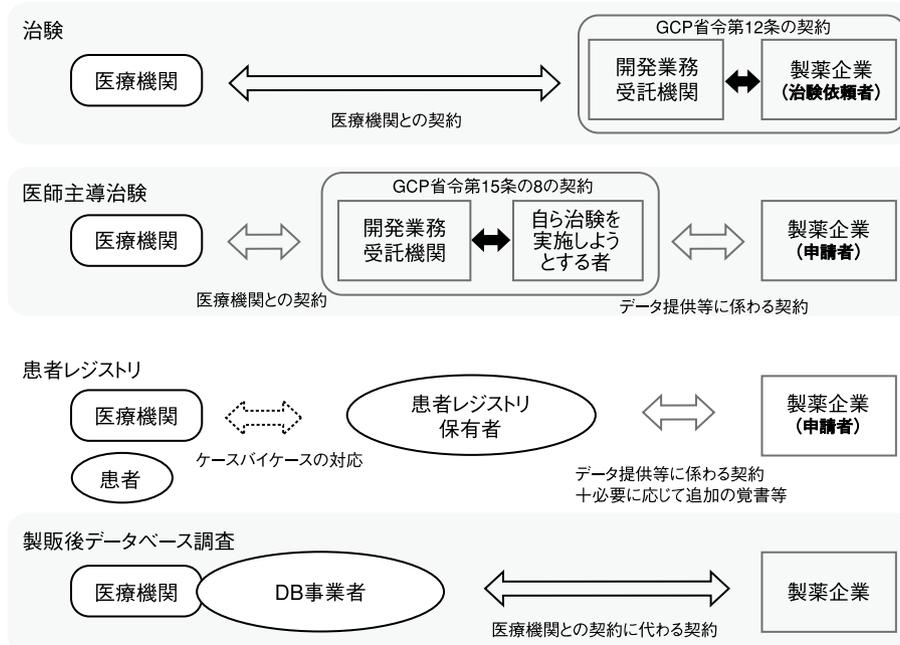


図 3 契約関係の模式図

患者と患者レジストリ保有者の間に直接的な関係があるケースもある。すなわち、患者レジストリの計画・運営のあり方には多様性があるため、製薬企業との関係が図3の医師主導治験に近いかたちのものから、製造販売後データベース調査に近いかたちのものまでありうる。ただし、一方で、承認申請等に本提言で取りあげる範囲を越えた活用方法では、現行のGCP省令に従い治験と同じ形態の契約・データの取り扱い等が必要であるとの意

見もある。すなわち、本提言で取りあげる範囲か否かの線引きが問題になりうるということでもある。このような見解の相違を解消するためには個別具体的な状況を踏まえた議論が必要であり、申請者・患者レジストリ保有者はそのような個別具体的な案件についてPMDAとの相談を積極的に行うことが重要であると考えられる。

表 1 目的・活用方法別の、関係者の対応事項

目的	活用方法	(a)	(b)	(c)
		医療機関 ～ 患者レジストリ保有者間	患者レジストリ保有者 ～ 申請者 (あるいは企業等) 間	申請者 ～ 承認申請資料等間
承認申請等以外	(1) 市場調査・治験の実施可能性調査	医療機関と患者レジストリ保有者との間で設定する水準を満たしていることの確認	患者レジストリが提供できる情報の質と企業等が求める情報の質とが乖離していないことの確認	—
	(2) 治験・製造販売後臨床試験の実施計画作成			—
	(3) 治験・製造販売後臨床試験の候補患者のリクルート			—
承認申請等	(4) 希少疾病等の通常の治験等による開発が困難な領域における治験等 (製造販売後臨床試験を含む) の対照群等	GCP に準じた医療機関の原データと患者レジストリのデータとの正確性を確認 (たとえば, 一定の条件を付したうえでの原データとの正確性の確認。困難な場合, 理由を説明)	申請者による患者レジストリ運営状況等の直接確認	適合性調査
	(5) 製造販売後調査	医療機関の原データが適切に患者レジストリに登録される設計・運営体制となっていることの確認 (困難な場合, 理由を説明)	申請者による患者レジストリ運営状況等の直接確認	適合性調査

(a) 患者レジストリの設計・運用に関する事項 (b) 承認申請資料等に提示される情報がその活用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項 (c) 承認申請資料等に提示される情報がその活用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項

3.3 患者レジストリ活用方法と信頼性の確認プロセスの関係

患者レジストリの活用方法として「はじめに」で前述した (1)～(3) に対しては, 基本的には図 2 の (a) については医療機関と患者レジストリ保有者間で適切な水準の対策が取られていれば問題はなく, また, (c) に関わる問題点は生じない。(4), (5) に対しては, (a) の部分について何らかの対応が必要となる (表 1 参照)。ただし (4), (5) に対して求める水準は GCP あるいは GPSP に相当する要求事項を前提とした水準ではなく, 原則としては患者レジストリ構築時に疾患領域や患者レジストリの特性に応じて個別に設ける品質マネジメントシステムのもと作成された, 「4. レジストリの設計・運用に関する事項: 患者レジストリ保有者が備える手順書等の例 (参考)」で例示する各種手順書に従う運用等により (a) の観点での信頼性の担保を行うことが必要である。

3.4 「希少疾病等の通常の治験等による開発が困難な領域における治験等の外部対照等 (既存対照を含む)」としての活用を行う場合の信頼性の考え方

①通常の治験等による開発が困難な希少疾病等を対象とした医薬品等開発の事情

本提言では患者レジストリが活用される主な対象として「検証的試験で通常採用される有意水準・検出力のランダム化比較試験や, その他, 規制当局から受け入れられているデザイン・設定の治験も実施困難な希少疾病等の領域」, すなわち通常の開発が困難である状況や, 「従来では比較試験を行うことは困難であったが, 患者レジストリを用いた同時対照を置いて比較試験を実施することがより適切であると考えられる状況・領域」を想定している。

本提言は, あくまで一般的な開発方針では十分なデータを得ることが困難な状況において, 現状では曖昧となっているデータ活用の条件や論点を整理することに主眼があり, 十分なデータを得ることが可能な状況において簡便にデータ収集を行うことを目的として患者レジストリを活用することについては議論の対象として想定していない。

前者のような場合に治験等と同水準の信頼性に関する要求がなされると, 患者レジストリ活用が必要になるという議論の前提からの乖離が生じ, また, 活用が実施困難となる可能性がある。しかし, 承認申請等の目的で活用する以上はデータの信頼性を担保する必要があるため, 患者レジストリ保有者は, データ固定時あるいは

データカットオフ時のデータセット作成、解析用データセット作成、あるいは、解析結果を外部提供する際には解析結果(帳票, 図表等), 解析報告書作成も含め, 申請者に提供するデータ等の信頼性を担保する必要がある, それを確認できる関連文書を申請者または規制当局から求められる可能性がある。

②患者レジストリ由来の個別症例データの信頼性担保方法について

個別症例データを活用する場合には, 外部対照として公表論文等から要約統計量を引用する場合と異なり, 単なるエンドポイントの情報のみならず患者の背景因子・臨床情報等を活用し統計学的により詳細・精密な分析ができるという利点がある。それを可能とするためには, 患者レジストリは, この活用目的に照らして十分な水準でデータの信頼性が担保されている必要がある。そのため, (4)に該当する活用を目指す場合には, 診療録等の原資料と患者レジストリに登録されたデータの正確性について患者レジストリ保有者がサンプリング Source Document Verification (以下, 「SDV」という)を導入するなど, 何らかのかたちでデータの信頼性を担保する方法が採用されている必要がある。なお, 電子カルテ等からデータを取得するシステムを導入し人手によるデータ入力をせずにデータを取得する場合には, そのシステムが設計どおり稼働していることを確認することも, データの信頼性を担保する方法のひとつになりうる。

疾患領域や患者レジストリの形態によっては, SDV等の対応が困難になることも予想される。理由としては,

- ・疾患によって日常診療下での患者フォローアップ体制が多様であるため
- ・診療録は, 日常診療下で必要な情報が記されるものであって, 将来発生するかどうか, わからない解析に際して必要となる情報を記録されるものではなく, 原データとならない場合もあるため
- ・患者レジストリ構築段階で承認申請等に活用することを想定していない場合には, 申請者等が診療録等を閲覧することについて患者の同意を得ていないことが考えられ, その場合には患者レジストリの運営状況等を確認するための手段のひとつとして申請者がSDVを行うことが困難であるため
- ・当該患者が必ずしも同一施設で最初から継続的に治療を受けているものではなく, 他施設からの情報収集には限界があるため

等により, 原資料に記録が残らないまたは原資料の記録が確認できない状況が生じることが挙げられる。そのような場合には, 患者レジストリ保有者のSDV等によるデータの信頼性の担保が困難な理由を明らかにし, 申請

者は当該患者レジストリを承認申請等に活用することの妥当性を説明する必要がある。また, 特定の項目について患者レジストリに登録された情報を原資料とする旨の規定を設けるという手段を取りうる場合もありうる。

また, 仮に原資料が特定できたとしても形式的にSDVが行われていればよいというわけではなく, 患者レジストリの特性から,

- ・治験等のように事前に評価項目が定められ, 観察スケジュール, 解析方法等が規定されているわけではないため, 患者レジストリデータの原データとなる原資料の定義や情報そのものが曖昧になる場合がある
- ・治験等と異なり, 将来活用されるか否か, 活用されるとしてもその活用目的や要求される正確さ・精密さの水準等が不確実である状況で, 信頼性確保のために, どれほどのコストをかけられるかの判断が困難である

等の問題もあり, 活用目的に照らして解析立案や解析結果の評価の観点で支障がないかの検討が必要となる場合もある。

さらに, 患者レジストリ保有者は, 将来的に承認申請資料等としての活用を想定する場合には, 患者レジストリデータの原データとなる記録を原資料やそれに代わる文書等に残すための仕組みを盛り込むことや活用の可能性について患者の同意取得を試みるなど, 設計・運営体制の構築や見直しを行うことも必要である。また, データの収集・活用に関わる事項に加え, 利活用方法によっては関係者による原資料の確認に関わる事項について, 同意取得が必要と考えられる。

③データの信頼性担保に求められる厳密さの多様性について

SDV等が必要であるとしてどの程度の厳密さを求めるべきかは, 前述の制度面や実施可能性の面だけでなく, 活用目的に照らして必要とされる精度・不可避なバイアスの大きさとその相対的關係で議論が必要である。

まず, 希少疾病等に限った話ではないが, SDV等によってデータに含まれる誤りの内容や誤りの割合等が把握できている場合には, データの活用目的に照らして当該患者レジストリのデータが十分な精度を有するものであるか否かの判断が容易となる。たとえば, アウトカムのイベント捕捉割合が100%でない場合であってもその不確実性を見積もることができる場合には, 解析時にその不確実性を加味した推論も可能となる。そのうえで, イベント捕捉の不確実性を加味しても最終的な推論を行う際の精度が十分であれば, イベント捕捉割合が100%未満であっても判断を誤らせないという意味で問題は生

じない。つまり、誤りがひとつもないデータであることが重要なのではなく、誤りの質や量がそのデータを用いて下す判断を間違えない範囲にとどまっていることが重要であり、その推測を可能とするように信頼性を担保する手順が取られていることやその記録が残されていることは有益である。これは科学実験を行う際に、実験に用いる一つ一つの測定機器の測定誤差はゼロではないが、それらが把握でき、その積み重ねで生じる誤差の程度が最終的な推論にあたって十分な精度であれば問題とならないことと同様である。

また、介入研究のようにデータを測定するタイミングをあらかじめ規定しているわけではない患者レジストリでは、データ測定に伴うバイアスの影響に注意を払う必要がある。患者レジストリ内のデータのうち、評価しようとしている医薬品等による治療開始前の患者背景に関わるデータと、治療開始後に測定されるアウトカムに関わるデータとでは、後者においてデータが測定されるか否かが患者の状態、すなわち医薬品等による治療成績と関連している可能性が高い。介入研究では検査のタイミングがあらかじめ定められているために患者の状態によらずに検査が実施されることとなるが、患者レジストリの場合は医師が患者の状態に応じて何らかの検査を実施するか否かを判断することになるためである。そのため、得られたデータをそのまま解析することで治療成績の評価にあたりバイアスを生じさせることがある。さらに、場合によっては、ある患者の情報が患者レジストリに登録されること自体が、患者の状態による影響を受けていることもある。そのような場合には比較対照としての妥当性に問題が生じることがあり、SDV等によって原資料と患者レジストリ内のデータが仮に完全に一致していたとしても、それらのバイアスのために活用目的によってはデータが活用できないことも生じうる。

以上のように、データの信頼性担保に求められる厳密さの程度は、患者レジストリデータを承認申請等に活用する際の活用方法（臨床データパッケージの中での位置づけ、PMDAにおける審査においてどの程度重要視されるか、など）、疾患、既存の治療法の状況、医薬品等の特性、どの程度の精度の議論を求めているかを含む活用するデータの統計学的な特性、等に依存する。また、個々の患者レジストリの設計・運用も異なり、画一的な基準でデータの信頼性を担保することは困難である。そのため、それぞれの患者レジストリにおける品質マネジメントシステムの運用によって、データの質の水準を客観的に示したうえで、PMDA等との議論・相談の場で申請者側が見解を提示すべき事項、PMDAが見解を提示すべき事項、必要に応じて患者レジストリ保有者が見解を提示

すべき事項などを整理しつつ議論されることが求められる。

また、今後一定の相談の経験が蓄積した時点で、PMDAにおける相談事例の類型化がなされ対外的に公開されることになれば、申請者・製薬企業のみならず患者レジストリ保有者にとっても対応すべき事項がより明確化・具体化するものと考えられる。このようなPMDAでの相談の対象になる要件の明確化や体制整備について、実施可能性の検討がなされることが望まれる。なお、本項における提言は、目的に照らして最大限の対応を取ったとしてもやむをえず生じうるデータの信頼性を担保するうえでの限界について、どのように考え、対応することが科学的に適切であるかを述べたものである。

④データの保管について

以上に加えて、データが適切に保管されていることも重要である。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」でも研究の信頼性を担保するために情報の保管に関する言及がなされており、研究機関の方針として論文等の根拠となるデータセット等を保管する体制をとっている組織もある。患者レジストリ保有者は、承認申請等の目的でデータを活用する場合であっても、当該データが適切に保管されることを担保するよう、データの保管場所と保管に関する責任者を明示する必要がある。

4. レジストリの設計・運用に関する事項：患者レジストリ保有者が備える手順書等の例（参考）

患者レジストリ保有者が備えるべき手順書等として製造販売後の調査に関しては「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」（平成30年2月21日付け薬生薬審発0221第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添で示されており、患者レジストリ保有者はこれを参考に手順書等を備え、運用することを検討すべきである。

ただし、患者レジストリを活用する治験等を実施する場合に求められる手順書等については今後さらに検討する必要がある。

なお、*印の項目は上記通知には含まれない事項である。

1) 構築・管理に関する規程

- 組織体制：患者レジストリ保有者内での、責任者、管理者、設備および教育訓練等における責任の所在や体制
- 業務委託先の管理：患者レジストリ保有者が当該業務の一部を外部に委託する際には、患者レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画

2) *患者レジストリにデータを入力するための基準・手順

- 担当部署と担当者の役割：データを提供する医療機関等，患者レジストリ保有者，および業務に関係する担当者の責務を手順書に記述する
 - データの受領，入力・取り込み：データの授受の方法（ネットワーク，メディア経由等）や入力・取り込みの手順，入力データの取り扱い等について手順書に記述する。特に入力を行う場合には，入力データの取り扱い等に関して詳細な手順が作成されることでデータの品質が担保されることになる
 - データの匿名化（必要に応じて施設に対応表を残した匿名化）：患者レジストリ内での匿名化の方法について手順書に記述する。個人情報匿名化の際に，施設に対応表を残すか残さないかは患者レジストリのデータ収集の目的や用途によって異なる
 - データが正しく入力された・取り込まれたことの確認方法：データが正しく入力されたこと・取り込まれたことを確認する方法について手順書に記述する
 - 業務委託先の管理：承認申請等に用いる場合，患者レジストリ保有者が当該業務の一部を外部に委託する際には，患者レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
- 3) データクリーニングに関する基準・手順
- 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責
 - 当該業務の実施基準・手順：患者レジストリ保有者がデータクリーニングを実施する段階（情報源から収集したデータを患者レジストリに取り込む段階，または解析用データセットを作成する段階等）ごとに定めた，対象となるデータ項目およびデータクリーニングの具体的な内容
 - 当該業務の基準の変更の手順：データクリーニングの基準を変更する際の手順や過程
 - 業務委託先の管理：患者レジストリ保有者が当該業務の一部を外部に委託する際には，患者レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
- 4) コード化に関する基準・手順
- 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責
 - 当該業務の実施基準・手順：患者レジストリ保有者がコード化を実施する段階（情報源から収集したデータを患者レジストリに取り込む段階，または解析用データセットを作成する段階等）ごとに定めた，対象となるデータ項目およびコード化の具体的な内容
 - コード化に用いるコードリスト等（マスタ）の整備：対象となるマスタの更新頻度および手段
- 当該業務の基準の変更の手順：患者レジストリ保有者がコード化の基準を変更する際の手順や過程
 - 業務委託先の管理：患者レジストリ保有者が当該業務の一部を外部に委託する際には，患者レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
- 5) セキュリティに関する規程・手順
- 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責
 - 情報セキュリティの規定
 - ①医療情報データベースへのログイン・ログアウト管理の規程：医療情報データベースで取り扱う医療データの内容，システム構成，運用方法に照らして必要な水準で，入退室の規程を作成し，ログイン・ログアウト記録の作成・運用・保存について規定する
 - ②利用者管理の規程：利用者の範囲，利用者へのアカウント設定等の管理方法について規定する
 - ③アクセス制御の規程：医療データの重要度に応じてユーザのアクセス権限を付与できるように設定，制御について規定する
 - ④ネットワークセキュリティの規程：ネットワークセキュリティについて規定する
 - その他のセキュリティの規程：事業継続計画等の規程
- 6) データバックアップおよびリカバリーに関する規程・手順
- 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属する部署とその職責
 - バックアップの対象・頻度・世代管理・保存先：医療情報データベース全体または差分バックアップの実施頻度および保管する世代数ならびにバックアップに用いるメディア，保存場所および保存される期間等の規程
 - リカバリーの計画，手順：リカバリーの計画，当該業務の具体的な内容および手順
 - リカバリーのテスト：リカバリーのテスト結果についての記録
- 7) 情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程
- 担当部署と担当者の役割：当該業務にあたり，情報源や患者レジストリ保有者における担当者とその責務
 - 医療データの授受，入力および取り込み：医療データの授受の方法（ネットワーク，メディア経由等），入力（入力基準〔辞書等〕を含む）および取り込みの手順

- 医療情報データベースへの出入力：医療データが正しく入力されたこと・取り込まれたことを確認する方法
 - 8) *コンピュータシステムに関するバリデーション計画書・報告書
 - バリデーションの実施者，責任者：バリデーションの実施者，責任者を指名した記録を作成する
 - バリデーションの対象，方法，手順：バリデーションの対象，期間や手法等について計画書に記述する
 - バリデーションの結果：バリデーション結果報告書を作成する
 - 9) 解析用データセットまたは解析結果の作成が適切に実施されているかを検証するための規程
 - 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責・当該業務の対象・方法・手順，対象となる期間や手法等
 - 当該業務の結果の報告
 - 業務委託先の管理：患者レジストリ保有者が当該業務の一部を外部に委託する際には，患者レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画
 - 10) 品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程
 - 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責
 - 品質管理の計画（対象に関する規程を含む）および報告（確認結果含む）に関する規程
 - 11) 品質保証に関する規程
 - 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責
 - 品質保証に関する規程（品質保証のあり方に関する規程を含む）
 - 12) 再審査等の申請資料の作成に関連した記録の保存に関する規程
 - 担当部署と担当者の役割：当該業務の責任者，管理者，担当者の所属部署および職責
 - 保存の対象：解析用データセットまたは解析結果の作成および調査の実施に際して作成された資料等に関する規程
 - 保存の手順：保存する場所，手順，保存される期間等に関する規程
 - 移管の手順：移管する際には，移管する場所と手順に関する規程
 - 廃棄の手順：廃棄の手順等に関する規程
 - 13) 構築・管理に関わる者等への教育訓練に関する規程
 - 教育訓練の実施時期，時間：教育訓練の実施時期および時間についての規程
 - 教育訓練の対象者：教育訓練項目ごとの対象者の規程
 - 教育担当者：教育訓練ごとの担当者の規程
 - 教育訓練の内容：教育訓練ごとの実施内容の規程
 - 教育訓練の結果評価：教育訓練の結果について纏めた記録の規程
 - 14) *倫理的な配慮がなされていることの記録
5. データの信頼性担保に関する留意事項（承認申請資料等に提示される情報がその目的に合致するものであることを，申請者が担保するために必要となる事項）
- 当該レジストリを申請資料に活用することが決まった時点で以下に挙げる項目について検討する必要がある。
- 1) 患者レジストリの運用体制等
 - 申請者と監査や資料の閲覧等について必要な取り決めを行う必要がある
 - 患者レジストリの運営・管理が適正かつ円滑に行われているかを申請者が適切に確認できる体制・手順を整えておくことが必要である
 - 個人情報の保護の観点から，データを適切に管理しておくことが必要である
 - 2) 患者レジストリの管理
 - 承認申請においては当該システムが「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」(平成17年4月1日付 薬食発第0401022号厚生労働省医薬食品局長通知)に準拠していることが求められる（ただし，準拠するレベルは使用目的によって異なる）
 - 前項について，治験と同様に指針に従うべきとの意見もあるため，個別の状況においてとるべき方針を決める際には，あらかじめPMDAと相談を行うことが望ましい
 - 再審査申請においては製造販売後臨床試験の場合を除き，指針に従うことは求められていないが，当該指針を参考にしてシステムを構築することは差し支えない
 - 遡って診療録等の原資料が確認できるようなかたちで患者レジストリを運営・管理する場合には，施設における対応表を作成し，適切に保管されるようにしておくことが必要である
 - レジストリの形態や運用や体制の多様性に鑑み対応表を誰がどのように保存するかを規定することは統一的に規定することは困難であるため，少なくとも「人を対象とする医学系研究に

関する倫理指針」に従い運用することが必要である

- さらに、申請資料等に用いることを予定している場合には申請者との間で原資料の確認の可否、および確認可能な場合にはその内容をあらかじめ取り決めておくことが必要である

3) 品質の保証

- 患者レジストリ保有者は、申請者に提供するデータや資料等について、あらかじめ定めた品質保証体制の規定に従い品質を保証する必要がある
- 患者レジストリ保有者は、関連する記録を保管する必要がある
- 患者レジストリ保有者は、患者レジストリの品質について、申請者に提示できる資料を用意することが必要である

4) 記録の保存

- 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い保存していることが前提であるが、申請資料等に用いるため、データの信頼性が適切に担保されていることを示す記録の保存方法および保存期間について申請者と取り決めを行うことが必要となる

5) 申請者との契約

- 承認申請に利用する場合には、患者レジストリ保有者と申請者との間で状況に応じてGCPを参考にした契約を締結することが必要となる
- 再審査申請に利用する場合には、患者レジストリ保有者と申請者との間でGPSP（第6条第2項、必要に応じ第10条）に準じた契約を締結することが必要となる
- いずれの契約においても、患者レジストリ保有者と医療機関・対象となる患者との間で、申請者が承認申請あるいは再審査申請へ活用することについて、適切なレベルで同意等を得ていることが前提となる
- 患者レジストリ保有者が申請者に提供する資料の範囲を事前に取り決めておくことが必要である
- 医師主導治験で患者レジストリを活用する場合には、

は、医師主導治験の結果が将来的には薬事承認申請等に活用されうるものであることを踏まえると、申請者が果たす役割と同様の役割を自ら治験を実施する者が担うべきか否かとの疑問が生じうる。しかし、自ら治験を実施する者は承認申請等を行う主体ではないため、本提言では申請者等と同様の役割を担うことは想定していない

- ただし、医師主導治験で患者レジストリを活用する場合には、自ら治験を実施する者は後々の承認申請等の段階で申請者等が本提言で要求される事項への対応が可能となるよう事前検討を行うこと、あるいは、医師主導治験計画時に申請者を含め将来必要となる契約等について検討を行うことが望ましい

6. 用語の定義

本提言における各用語の定義については、以下のとおりとする。

用語	定義
患者レジストリ	特定の疾患、疾患群、治療や医薬品等の医療情報の収集を目的として構築したデータベース
患者レジストリ保有者	患者レジストリの設計・運用を行う者
申請者	患者レジストリのデータを利用して、医薬品等の製造販売承認申請等を行うとする製造販売業者等
データクレンジング	データの削除・修正などによりデータベースを整備すること
コード化	疾患の状態、医薬品等の名称・使用状況、治療結果・経過等のデータを電子計算機上で効率的に処理するために数値等に置き換えること
医薬品等	医薬品、医療機器や再生医療等製品
承認申請等	製造販売承認申請や再審査申請（医療機器における使用成績評価を含む）

本文書は、平成 28 (2016) 年度～平成 30 (2018) 年度 AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 研究開発課題名：患者レジストリデータを用い臨床開発の効率化を目指すレギュラトリーサイエンス研究 [課題管理番号 JP18mk0101068] 班により作成したものである。

研究班において平成 28 年度の研究成果としてとりまとめた文書をもとに、平成 29 年度～平成 30 年度にさらに検討、修正を行い最終版とした [平成 31 (2019) 年 1 月版]。