

## INFORMATION

## 「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資する運営・管理に関する留意点」作成の経緯

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究」班  
「品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討」分班班\*

小居秀紀\*1, 菊地佳代子\*2, 鈴木啓介\*3, 大津 洋\*4,\*5, 上村夕香里\*4,  
石黒智恵子\*4, 南 学\*6, 山本晴子\*6,\*7, 柴田大朗\*8

### はじめに

医療に係るリアルワールドデータおよびそれらの解析から生み出されるリアルワールドエビデンス(以下、「医療 RWD/RWE」とする)を取り巻く薬事規制の環境は、医薬品、医療機器、再生医療等製品(以下、「医薬品等」とする)の開発、製造販売後のいずれのフェーズにおいても、今まさに、大きな変革を迎えている<sup>1)</sup>。

まず、医薬品等の臨床開発に関しては、医薬品規制調和国際会議(ICH)における E8 ガイドラインの近代化と引き続き行われる E6 ガイドラインの改訂である「GCP Renovation」<sup>2)</sup>の取り組みがある。E6 ガイドライン改訂では、2019 年 11 月に発出された concept papers および business plans において、Annex 2 に pragmatic clinical trials や decentralized clinical trials を組み込んだ臨床試験を対象範囲とする旨が記載されている。この動きは、米国における「21st Century Act」<sup>3)</sup>において、臨床試験の合理化等による薬事承認迅速化の課題として取り上げられ、適応拡大の承認審査の際に医療 RWD/RWE が用いられる事例も出ている。また、日本においても、日本再興戦略(平成 27 年 6 月 30 日閣議決定)において提唱されたクリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)

構想<sup>4)</sup>のもと、患者レジストリの自然歴研究データを治験対照群として承認審査資料に用いることの検討が進んでいる。

次に、製造販売後に関しては、「医薬品の条件付き早期承認制度について」<sup>5)</sup>において、医療情報データベース(MID-NET)事業<sup>6)</sup>や患者レジストリのような医療 RWD/RWE が、承認条件として実施を求める調査等として位置づけられた。また、「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」<sup>7)</sup>において、MID-NET 等の医療情報データベースを用いて実施する調査である「製造販売後データベース調査」が新たに規定され、製造販売後の安全性監視活動における医療 RWD/RWE の利活用が開始されたところである。

さらに、医薬品医療機器総合機構(PMDA)において、レジストリデータの薬事目的での使用に関する、「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」<sup>8)</sup>および「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」<sup>9)</sup>が検討され、厚生労働省から 2021 年 3 月 23 日に発出されている。

このたび、AMED 柴田班(AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「患者レジストリデータを活用した、臨床

\*1)本研究は、AMED の課題番号 JP21mk0101154 の支援を受けた、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究」班[研究開発代表者:柴田大朗:令和元(2019)年度~令和3(2021)年度]の成果である。本文書の取りまとめは「品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討」分班班(代表:小居秀紀)が担当した。

\*1)国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター \*2)国立研究開発法人国立成育医療研究センター \*3)国立研究開発法人国立長寿医療研究センター \*4)国立研究開発法人国立国際医療研究センター \*5)順天堂大学医学部附属順天堂医院 \*6)国立研究開発法人国立循環器病研究センター \*7)独立行政法人医薬品医療機器総合機構 \*8)国立研究開発法人国立がん研究センター

開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究」班)で議論した、医療 RWD/RWE のうち、特に「患者レジストリ」データの薬事目的に関する事項での利活用に関する、レジストリ保有者に対する信頼性確保の具体的な方策について提案した。

### AMED 柴田班の活動

本研究班では、6つのナショナルセンターを中心に、PMDA、企業からの参加者も含む研究班を構成し、2つの研究開発項目(1)品質マネジメントシステムのあり方および留意事項、および、(2)生物統計学的検討と他データベース連携の検討)に取り組んだ。全体班会議、各研究開発項目を担当する小班会議、ならびにメール等による情報交換・討論を通して、2つの文書「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資する運営・管理に関する留意点」(以下、「本文書」という)、および「医薬品等の開発において RWD/RWE を利活用する際の生物統計学的側面の留意事項」を作成した。また、これらの英語版も作成した。

### 本文書の目的、背景

患者レジストリの薬事目的での利活用の課題は、“薬機法 (ICH) の世界”と“生命科学・医学系研究に関する倫理指針の世界”の壁と思われる。これは、規制側の壁と研究者側の壁と言えるかもしれない。同様に、“医薬品”と“医療機器”でも、関係者間の認識に温度差があると思われる。

本文書の目的は、これらの両者の壁を超え、患者レジストリデータの薬事目的での利活用を推進するため、レジストリデータの信頼性担保に資するレジストリ構築に関わる主たる研究の構築、運営・管理の方策、レジストリデータ利活用の具体例を示すことである。

なお、AMED 国土班 (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「CIN 構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」班)において作成された「レジストリ作成と運用の手引き第 1.0 版」(以下、「国土班手引き」という)<sup>10)</sup>は、薬事目的での利活用を前提に作成したものではなく、アカデミアが主体となる一般的な患者レジストリを前提に作成している。レジストリデータの薬事目的での利活用については柴田班で検討することで、本文書と国土班手引きとの適切なすみ分け・役割分担が可能になるとと思われる。

### 適用対象

本文書の対象とする医療 RWD は「患者レジストリ (疾

患レジストリ、製品レジストリなど)」とするが、その他の医療 RWD においても、患者レジストリのデータソースとなる部分 [電子診療録, ePRO (electronic patient reported outcomes) など] は適用対象とする。また、対象とする疾患は、古典的な RCT (randomized controlled trial) が実施できない希少疾患 (希少がん, 希少神経難病, 小児疾患など) や倫理的にプラセボ対照試験の実施が困難な疾患とする。さらに、薬事目的での利活用のタイミングとしては、「臨床試験においてレジストリデータ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」、「レジストリを臨床試験の補完又は代わり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」、並びに「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における評価にレジストリデータを活用」とする。ただし、以上の適用範囲は、今後のさまざまな技術革新、規制科学の展開によって柔軟に改訂されるべきである。

### 信頼性担保に関する AMED 柴田班の提案

取り上げたおもな項目は、1. はじめに / 2. 本提案の目的、背景 / 3. 適用対象 / 4. 患者レジストリ構築・運営の目的、背景 (アカデミアの視点) / 5. 患者レジストリデータの医薬品等承認申請資料等としての利活用を取り巻く環境 / 6. 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資する運営・管理について / 7. まとめ/別添: レジストリの設計、運用に関する事項 (レジストリ保有者が備える手順書等の例) で求めている記載すべき事項の概要と代替 SOP 等規定類の例の対比表 / 別添: <代替 SOP 等規定類の例>希少がんに対する遺伝子プロファイリングと標的治療に関する前向きレジストリ研究 (MASTER-KEY Project)<sup>11)</sup>である。

文書作成の目的は、薬機法・ICH の枠組みで行われる研究開発と、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に準拠して実施される臨床研究や臨床研究法に基づく特定臨床研究の枠組みで行われる研究開発の壁を超えた連携が必要であるとの視点を提示し、患者レジストリデータの薬事目的での利活用を推進するため、レジストリデータの信頼性担保に資するレジストリ構築に関わる主たる研究の構築、運営・管理の方策、レジストリデータ利活用の具体例を示すことである。

構成としては、まず、これまでの国内外のレジストリや RWD の活用、特に薬事関連の動向についてまず歴史的経緯を提示したうえで、現時点での海外動向の解説を行っている。加えて、データの薬事目的利用という観点

では産業界と規制当局の間の議論で見落とされがちな、アカデミア側のレジストリ構築の動機や考え方を明示している。これは、産官学の関係者間での議論の土俵を整備するために必要と考えたためである。そのうえで、本文書6章「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資する運営・管理について」の内容が論点整理・提案の主たる部分となる構成としている。

主たる部分については、先行研究であるAMED林班(AMED医薬品等規制調和・評価研究事業「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」JP18mk0101068)での検討結果を踏まえ、論点を以下の6.1~6.3の3つの部分に切り分けて、議論を進めている。すなわち、「6.1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)」「6.2承認申請資料等に提示される情報がその利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との関係)」「6.3承認申請資料等に提示される情報がその利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(申請者と承認申請資料等との関係)」である。

製薬企業がレジストリを構築する場合にはこれらの切り分けはあまり本質的な影響を与えないが、アカデミアのレジストリデータの利活用を考える際には、レジストリ構築のタイミングが製薬企業の意向に依存しないこと、レジストリを構築・運営する主体が製薬企業でないことなどの影響を切り分けることができる。特に、企業主導の治験においてはCRO等に業務を委託する場合にはGCP上の契約が必要となる一方、レジストリの活用においてはアカデミアと製薬企業との間の契約は生じうるもののGCP上の契約ではないため、薬機法上の責任の所在の違いによる実務上の対応の違いを議論するためにも、上記の切り分けが有益である。

薬事目的利用が検討される患者レジストリは必ずしも事前に薬事目的利用を厳密に規定して構築・運営されているとは限らないこと、また、薬事目的利用の様態(活用目的・方法)によっては、データに求められる信頼性の水準も異なりうることを踏まえ、具体的な利活用プロジェクトが特定できなければ、品質の作り込みの目標を定めることができないことに何らかのかたちで対処方法を提示する必要がある。そのため、本研究班では、事前規定型のアクションにとどまらず、既存の患者レジストリに対して適用しうる対処方法として「適応型モニタリング」を提案した。これは、患者レジストリ立ち上げ時

から、研究として必要十分なレベルで、最低限のモニタリングおよびその結果のフィードバックによるデータの質の作り込みを行い、活用目的・方法が決まった段階で(利活用プロジェクトが特定できた段階で)、最終成果物の品質目標を設定したadd-onのレギュラトリーグレードモニタリングを実施する方法である。

そのほか、本文書では、利益相反の管理やガバナンス等の課題も取り上げた。特に実務上、同一レジストリが複数の企業に活用されうる状況が存在することから、運営管理上、ステークホルダーマネジメントの取り組みが重要であることを指摘している。

なお、本文書は、本研究班の成果に基づくものであり、本研究班の研究開発代表者・分担者が所属する組織の見解を示すものでない。また、本文書を実務の場で活用するためには検討すべき事項や具体化すべき事項はまだ残っていると思われるが、今後の更なるレジストリデータの薬事目的での利活用の推進に、少しでもお役に立てれば幸いである。

#### 【謝辞】

本文書作成の過程で貴重なご意見・ご助言をいただいた日本製薬工業協会、日本医療機器産業連合会、再生医療イノベーションフォーラムの皆様、厚生労働省・PMDA・AMED関係者の皆様、アカデミアの皆様、大庭真梨先生(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター)、小沢仁先生(国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院)、桑木多佳子先生(国立研究開発法人国立がん研究センター東病院)、小林徹先生(国立研究開発法人国立成育医療研究センター)、辻本昌史先生(国立研究開発法人国立長寿医療研究センター)に心より御礼申し上げます。なお、本文書は多くの方々のお力添えをいただいて作成いたしました。不十分な点等がある場合には、その責任は本研究班にあります。

#### 文 献

- 1) 小居秀紀, 中村治雅. リアルワールドデータの医薬品等の承認審査, 製造販売後安全性監視に関する薬事制度下での利活用の進展. 薬剤疫学 2019; 24 (1): 2-10.
- 2) The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, January 2017.  
URL: <https://www.ich.org/products/gcp-renovation.html>
- 3) U.S. Food and Drug Administration. 21st Century Cures Act.  
URL: <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstothe21stcenturycuresact/default.htm>
- 4) 中村治雅, 武田伸一. クリニカル・イノベーション・ネットワーク. 整形・災害外科 2018; 61 (4): 419-24.
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 薬生薬審発 1020 第1号: 平成 29 年 10 月 20 日.

- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, MID-NET (Medical Information Database Network).  
URL: <https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>
- 7) 厚生労働省, 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, 厚生労働省令第116号: 平成29年10月26日.
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長/厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長, 「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, 薬生薬審発0323第1号/薬生機薬審発0323第1号: 令和3年3月23日.
- 9) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長/厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長, 「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, 薬生薬審発0323第2号/薬生機薬審発0323第2号: 令和3年3月23日.
- 10) 「CIN構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」事業, レジストリ作成と運用の手引き第1.0版, 2019,  
URL: [https://cinc.ncgm.go.jp/?page\\_id=198](https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=198)
- 11) 「希少がんに対する遺伝子プロファイリングと標的治療に関する前向きレジストリ研究」(研究代表者: 山本昇),  
URL: <https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/masterkeyproject/index.html>