

PROPOSAL

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

〔令和4年3月31日 Ver1.0〕

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

〔課題番号：JP21mk0101154〕

分担課題名：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
「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」分担班 代表：
小居秀紀（国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター）

研究開発代表者：

柴田大朗（国立研究開発法人国立がん研究センター）

目 次

1. はじめに	2	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)	9
2. 本提案の目的、背景	2	6.2.1 レジストリデータを使用する研究の研究計画書、同意、オプトアウト	9
3. 適用対象	2	6.2.2 レジストリデータを使用する研究のデータマネジメント手順書、計画書	9
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)	2	6.2.3 レジストリデータを使用する研究のデータの信頼性担保に係る手順書、計画書 (例：モニタリング手順書、計画書)	9
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	4	6.2.4 レジストリデータを使用する研究の統計解析手順書、計画書	9
5.1 国内の状況	4	6.2.5 レジストリデータを使用する研究の研究報告書	9
5.1.1 クリニカル・イノベーション・ネットワーク	4	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)	10
5.1.2 医薬品医療機器総合機構(PMDA)で検討されたガイドライン	4	6.3.1 申請資料の信頼性の基準について	10
5.2 海外の状況	4	6.3.2 Regulatory Grade	11
5.2.1 海外規制当局	4	6.3.3 PMDAのレジストリ関連の相談制度の意義	15
5.2.2 医療機器分野	5	6.4 その他の留意事項	16
5.2.3 医薬品分野	5	6.4.1 研究資金の透明性確保、利益相反管理	16
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	5	6.4.2 コンソーシアム活動の調整、ステークホルダーマネジメント	16
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)	5	7. まとめ	17
6.1.1 レジストリ構築に関わる主たる研究の目的	5	文献	17
6.1.2 データの品質管理	7		
6.1.3 レジストリの品質保証	8		
6.1.4 レジストリ構築に関わる主たる研究の規定・各種業務手順	8		
6.1.5 レジストリ構築に関わる主たる研究の個人情報の保護に関する配慮	8		
6.1.6 レジストリ構築に関わる主たる研究のコスト、費用負担のあり方	8		

(注) 本文書は令和1～3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

1. 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¹⁾。

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」²⁾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」³⁾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⁴⁾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」⁵⁾において、医療情報データベース (MID-NET) 事業⁶⁾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」⁷⁾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」⁸⁾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」⁹⁾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。

本稿では、AMED・柴田班 (CIN) 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信頼性確保の具体的な方策について提案したい。

2. 本提案の目的、背景

患者レジストリの薬事目的での利活用の課題は、「「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: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。

本提案の目的は、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 (CIN) 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)¹⁰⁾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、国土班との適切なすみ分け・役割分担が可能になると思われる。

3. 適用対象

本提案の対象とする医療 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」、ならびに「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。

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)

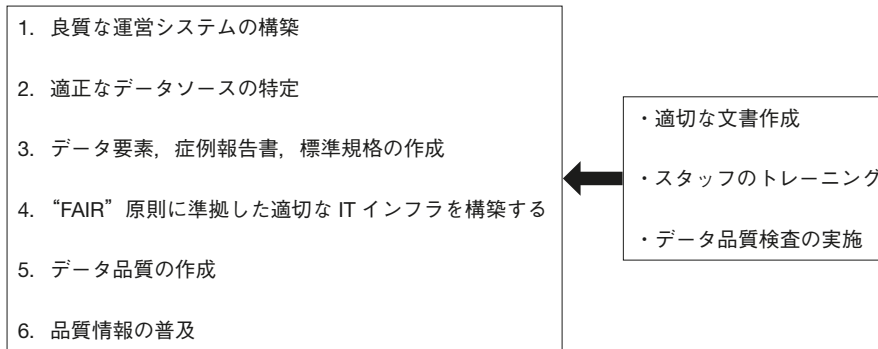
国土班手引きにもあるように、「レジストリ」は、医

学、医療の分野において広く用いられている用語であるが、一貫した定義は存在しない。国土班手引きでは、米国医療研究・品質庁(Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ)が示した以下のような定義を引用している。「患者レジストリとは、ある特定の疾患、状態又は曝露によって定義された集団の特定のアウトカムを評価するために、観察研究の手法を用いて一様なデータ(臨床情報等)を収集し、事前に決定された科学的、臨床的または政策的な目的に資する組織化されたシステムである」“a patient registry is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes.”¹¹⁾ 国土班手引きでは、ほかにもいくつかの定義も引用したうえで「特定の疾患、疾患群、健康状態又は曝露について、医療情報又は健康情報の収集を行うシステム、又はそれによって構築されたデータベース」と定義している。この定義では明記されていないが、AHRQの定義にもあるように、レジストリは観察研究の手法を用いることが一般的である。研究デザインとしては、何らかのアウトカムを得るためには継続的なデータ収集が必要となるため、前向きコホートまたは後ろ向きコホートの手法が適用されることが多いと思われる。また、PMDAで検討された2つのガイドラインでは、「特定の疾患、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の使用、又は特定の状態(たとえば年齢、妊婦、特定の患者の特徴)により定義される集団に関しての特定されたアウトカムを評価するため、均一化されたデータを収集するための体系的なシステム。なお、前向きにデータを取得する場合や後ろ向きにデータを使用する場合を問わない。」と定義されている。なお、レジストリと明確に認識されていない場合が多いが、薬機法に基づく医薬品・医療機器等で実施される使用成績調査等は、実質的にはレジストリと同様前向きコホートまたは後ろ向きコホートのデザインとみなせる計画が多い。

レジストリの特徴や目的その他については、すでに国土班手引きにおいて詳しく記載されている。そのなかで、レジストリの目的として、疾患の自然歴の記述、診療実態の把握、臨床的有用性や費用対効果の評価などさまざまな種類が記載されている。このような介入研究とは異なる目的を達成するため、レジストリにおいては登録基準を特定の疾患の患者や特定の医療技術が使われた患者などに限定はするが厳格な除外基準を設けずできるだけ多くの患者が網羅的に登録されるように計画する、全患者から得られる可能性は低い少数例であっても貴

重となる検査データもデータ収集項目に入れる、低額な資金で長期間運営されるなど、研究計画や運営などの面でも介入研究とは異なる点が多い。また、このような特徴から、すべてのデータをもれなく収集することが困難でときには主要アウトカムが収集できない場合が生じたり、運営予算が低額のため介入研究等で推奨されるような高品質高価格のシステムが使えなかったりなど、一般的にはデータ品質管理上弱点となる場合も生じうる。さらに、患者登録が網羅的であっても、参加施設、予算、対象疾患の医療保険上の取り扱い、登録に対するインセンティブの付与方法など、さまざまな理由から収集データに系統的バイアスを含む場合もありうる。

このように、薬機法など厳格な規制のもとで実施される介入研究と比べると、レジストリには品質管理上欠点とみなされるような特徴を有しやすい側面があることは事実である。しかし、介入研究の実施が事実上困難である領域において、レジストリは医療におけるエビデンス集積の効果的な方法としてみなされてきた。特に、救急医療や移植医療を含む外科領域、難病や希少疾病など患者数が極端に少ない領域等において、現在でもレジストリは重要な研究手法であり、診療ガイドライン等の策定にも利用されている。また、最近信頼性の高い良質なレジストリ構築および運営のための方策も検討されてきている。AHRQは2007年から「レジストリの手引き」を発表しているが、第1版からレジストリにおける「品質(quality)」について言及しており、第3版では、「一般的な規則として、品質はそのレジストリの主たる目的を達成するための能力に直接影響する要素によって評価されるべきである。すなわち、レジストリは“fit for its purpose”でなければならない(As a general rule, quality should be evaluated by elements that directly impact the ability of the registry to achieve its main objectives. In other words, a registry must be fit for its purpose.)」としたうえで、研究立案、実施の各段階における“essential elements of good practice”を示している。また、2018年には欧州のグループからは疾病レジストリの質向上のための提言¹²⁾が出されており、そのなかで、レジストリの定義、分類、ガバナンス、データソース、症例報告書、データの標準化、ITインフラ、データ品質など11の項目について全部で17の助言(図1)がされている。これらから、レジストリの「品質」を議論する際には、画一的な(“one-size-fits-all”)ルールの適用ではなく、個々のレジストリが本来目指すアカデミックな目的に応じた(“fit-for-purpose”)品質管理を目指すことが望ましく、また個々のレジストリに付随するさまざまな要因のバランスを考慮する必要があることが推察される。近年のレ



注) “FAIR”: Findable, Accessible, Interoperable, Reusable for humans and computers (FORCE11 によって提唱されたオープンデータの適切な公開方法を表現した原則で、見つけられる、アクセスできる、相互運用できる、再利用できる、の4条項からなる)

図 1 希少疾患レジストリの品質マネジメントの枠組の例 (文献 12 から和訳, 改変)

ジストリの品質向上を目指した研究者の活動を視野に入れつつ、レジストリ全体の品質向上に資する議論ができれば、介入研究の困難な領域における医療水準の更なる向上の一助となることも期待される。

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

5.1 国内の状況

5.1.1 クリニカル・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network; CIN)

CIN とは、疾患登録システム (患者レジストリ) 等の各種疾患登録情報を活用して、関係機関が連携して効率的な治験・臨床研究を実施できる臨床開発の環境を整備することである。2020 ジャパン・チャレンジ・プロジェクトのひとつとして取り上げられたことを皮切りに、「日本再興戦略改訂 2015 および 2016」さらに「未来投資戦略 2017 および 2018」でも、具体的施策として取り上げられた。世界的にも、新しい医薬品等の開発、製造販売後の安全性監視において、患者レジストリを活用した新たな臨床開発、安全性評価等の手法が注目されている。このような背景のもと、特に患者レジストリを治験・臨床研究に対して最大限活用するため、関係機関のネットワークを構築し、産学連携による治験コンソーシアムを形成するとともに、患者レジストリ情報を活用した臨床評価の手法に関するレギュラトリーサイエンス研究を行うことが求められている。

5.1.2 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) で検討されたガイドライン

医薬品等の承認審査、再審査/使用成績評価を担当する PMDA において、レジストリデータの薬事目的に関する事項に関して、おもに申請者となる企業に対するガイダンスとなる「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」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」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。

5.2 海外の状況

5.2.1 海外規制当局

治験以外のデータを利活用しようということにおいて、国内のみならず、国際協調を図る動きをみせていたのは医療機器分野である。

医療機器分野における承認システムは日米欧で大きく違いがあり、特に欧州では第 3 者認証による CE マーキング取得となっていたため、治験を承認要件としないなどの地域ごとの違いが大きかった。このような背景があつて、1992 年から Global Harmonization Task Force (GHTF) [医療機器規制国際整合化会議] が創設され、日本、米国、EU、カナダ、オーストラリアが参加して国際協調が図られることとなり、その成果物が PMDA のホームページに公開されている。また、GHTF の解散 (2012) 後は、The International Medical Device Regulators forum (IMDRF) が創設され、GHTF の議論を引き継いだ幅広いテーマで討議され、その成果物も PMDA のホームページから閲覧可能である。その作業グループのひとつである Registry working group は、当時さまざまな医療機器に関するレジストリについて注目し、規制当局が用いるレジストリの定義・解析方法論・品質に関する議論をまとめた点で注目すべき点である。

この IMDRF の活動期間中の 2016 年末、FDA に所属していた職員を中心に「Real World Evidence—What is it and What Can it Tell Us?」が New England Journal of Medicine に掲載され、にわかに real world evidence (RWE) および real world data (RWD) とはなにかとい

うことが注目されるようになった。医療機器のみならずFDA全体として2018年は、「Real World Evidence Program」を公開し、言葉の定義と基本的な考え方をまとめている。EMAは、2020年にGuideline on registry-based studiesのドラフトを公開しているが、このガイドラインのなかではRegistry-based studyとPatient-registryの定義を分けて紹介することにより、registry-based studyに対する要件をまとめている。

5.2.2 医療機器分野

ここでは、レジストリの国際統合化で先行した、IMDRF Registry working Groupの成果を紹介したい。IMDRFでは、用語の定義(N33)と方法論(N42)、そしてアセスメントツール(N46)と3つの文書を作成している。

まず、N33文書では国際統合化の基本として医療機器レジストリを「医療の質を向上させる医療機器に関する知識を深めることを主目的とする、組織化されたシステムである」と定義し、その影響力や価値、持続可能性を評価するための8つの指標(1)機器識別情報、(2)品質向上システム、(3)利害関係者同定、(4)効率性、(5)タイムリーなアクション、(6)透明性、(7)相互接続性、および(8)製品サイクルへの配慮)を定め、既存レジストリの評価を行っている。

次にN42文書では、国際的レジストリ連携の方法論についてまとめられている。特に医療機器については、同じ製品が国境を越えて使われることから、地域ごとのレジストリを連携して対応することも想定され、そのための留意点、およびメリット・デメリットが記載されている。N42文書で注目すべき点は、医療機器のライフサイクル(TPLC)全体に焦点をあて議論されていることから、長期的評価、発生頻度が著しく低いアウトカムの評価、および効果比較研究などの、意思決定に重要な証拠となりうる情報の入手可能性を高めることが期待されている。

N33/N42文書の症例については佐瀬ら(2017)¹³⁾に記載があるので、そちらを参照されるとよい。

N46文書では、医療機器の規制当局の利用カテゴリーとして7つのケースを想定し、カテゴリーごとに必要とされる要件の一覧を定義し、それらの規制当局でレジストリを用いる場合に、該当要素が検討・対応されていることの推奨度を明記している(表1)。7つのカテゴリーは、レジストリプロセスの頑健性という点で異なる性質を持っていることと対応している。初回承認などの高度な意思決定を伴う場合には、TPLCの観点から高い信頼性と頑健性、そして適切な統計手法を用いる必要がある。一方で、用途によっては安全性のシグナルを見つけ

る場合など、規制要件によっては、そこまで高い制約をつけることなく判断できるケースも存在する。また、初回承認や適用拡大について要件定義しているが、作成段階においてIMDRF Registry working Groupがこれらにレジストリを使うことを推奨しているということではなく、初回承認の場合は希少疾患における医療機器の利用、臨床試験の同時対照としての利用といった限られた場合、適用拡大の場合は各国の事情を考慮して規制当局と合意できる場合を想定していることに留意が必要である。

それぞれの要素については、N33文書で定めた医療機器レジストリの定義も参考にされるとよい。

5.2.3 医薬品分野

2016年11月に大阪で開催された第3回ICHにおいて、FDAから“GCP Renovation”(GCP刷新—ICH E8の近代化と引き続き行われるICH E6の改訂)の提案がなされた。また、2017年1月12日にはICH本部から“GCP Renovation”に関するreflection paperが発出され、同年3月11日までpublic consultationが行われた。

その後、2019年11月17日に発出されたconcept paperによれば、改訂後のE6ガイドライン[ICH E6 (R3)]の構成は、あらゆる臨床研究に共通する原理原則を記述するoverarching principlesと、臨床研究のタイプに応じて分けられた2つの別添(Annex)からの3部構成となっている。pragmatic clinical trialsやdecentralized clinical trialsを組み込んだ臨床試験のような試験デザインは「Annex 2」に含まれており、一般化可能性を高めるための臨床試験や、電子化されたデータソースを利用する際の留意点等が述べられる。ICH E6 (R3)の適用範囲はあくまで介入を伴う臨床試験であり、観察研究の手法を用いることが一般的であるレジストリ構築に関わる主たる研究そのものは対象外である。ただし、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を考えるうえでは、GCP Renovationに関する理解が必要である。

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

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)

6.1.1 レジストリ構築に関わる主たる研究の目的

第4章で述べられているように特徴や目的が異なるさまざまな種類のレジストリが存在する。レジストリ構築に関わる主たる研究の立ち上げ段階では、まず目的を定め、ステークホルダーを特定し、その要求事項を洗い出

表 1 推奨度一覧 (IMDRF N46 文書¹⁴⁾を日本語に改編)

要素	規制のカテゴリー (XX: 高く推奨 / X: 推奨 / □: 選択可能 / NR: 推奨せず)						
	初回承認	適用拡大	製造販売後臨床試験	製造販売後調査	OPC/PGの開発	デバイストラッキング	現場の安全性に関する是正措置
Governance							
ガバナンス体制とプロセス	XX	XX	XX	X	XX	X	X
Quality Management System							
データ収集/取り扱いに関する法的要件	XX	XX	XX	X	XX	X	X
患者のデータ保護に関する情報 (例: 同意を得られない場合, オプトアウト, オプトイン)	XX	XX	XX	X	XX	X	X
データへのアクセスに関する方針	XX	XX	XX	XX	XX	X	X
関連当局 (所轄官庁, 通知機関など) による検証に利用可能な必須情報	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Data Gathering							
関連する変数の一致	XX	XX	XX	XX	X	X	X
曖昧さのない機器の識別 (国際的に認められた UDI システムが望ましい)	XX	XX	XX	X	X	X	X
Linkability (Registry with other data source):							
決定論的 (直接連携)	XX	X	X	X	X	X	X
確率論的 (間接的連携)	NR	X	X	X	X	X	X
統制された語彙の使用	XX	XX	XX	X	X	X	X
国内/国際的に調和された最小データモデルの使用	X	X	X	X	X	X	X
Data Storage							
セキュリティデータのハッキング, 改ざん, 削除, 窃盗からの保護	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Methodologies Leading to Actionable Data							
異なるタイプの分析フレームワークを用いた分析の実施	XX	XX	XX	XX	XX	X	X
データの解釈	XX	XX	XX	XX	XX	X	X
Transparency/Display/Distribution							
報告書: 主要要素と報告の頻度	X	X	X	X	X		
ウェブサイトとウェブレポーティング	X	X	X	X	X	X	

注) 「介入あり (製造販売後臨床試験)」は, 日本における薬機法で定義された製造販売後臨床試験や承認用法・用量範囲内で実施される臨床研究法に基づく特定臨床研究等を, 「介入なし (製造販売後調査)」は, 日本においては GPSP 省令で定義された使用成績調査を指す。

することが重要となる。ステークホルダーには、レジストリ保有者以外に、規制当局、申請者、患者、データを入力する研究実施施設などが考えられる。

レジストリ構築に関わる主たる研究の目的を定めたとしても、本提案が対象とする「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」、「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」への利用に関しては、構築段階から想定している場合と想定していない場合がある。

承認申請のために新たにレジストリを構築するように、レジストリ構築段階から承認申請等への利用を想定し、その活用目的が明確である場合には、活用目的を踏まえ、同意取得方法、信頼性の担保に求められる事項、レジストリの患者集団、評価項目等について「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」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」を参考に申請者と早い段階から協議を行うことが重要である。

レジストリ構築段階から承認申請等への利用を想定しているが、その活用目的までは決まっていない場合には、少なくとも企業による二次的な利活用および第三者^{注2}がカルテ等の閲覧をする可能性があることについて同意を取得しておく。データの生成や誰がいつどのような理由でデータを削除・修正したかという履歴を残すこと（監査証跡）および、データ入力者とパスワードの管理や入力者へのトレーニングなど（レジストリのユーザ管理）も必要である。これらは、データのねつ造や改ざんの可能性を低くしたり、ねつ造等がないことを示したりすることにつながるため、データの信頼性を高める。データをバックアップする際に古いデータに上書きされたり、データが消去されたりしないようにバックアップリカバリーの手順を決めておく。さらに、レジストリ研究は長期間となることも多いため費用面（例：立ち上げ時に獲得した研究費の交付期間終了後はどうするか）と運用面（例：業務を細分化して医局内の医師で分担を分ける等）についても考慮しておく必要がある。以上は普段の研究でもすでに実施されていると考えられるが、承認申請を行う企業がその利用目的に適しているかを判断できるよう手順書や記録を残すことも重要となる。

レジストリ構築段階では承認申請等への利用を想定していなかった場合には、申請者が自らの利用目的に適しているかを判断するために、レジストリ構築段階での目

的、信頼性に関する考え方、倫理的配慮などについてレジストリ保有者は申請者に情報を提供する。この際、各種手順書や記録が重要となる。

注2：モニター、監査担当者、規制当局などを示す。

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」を参照

6.1.2 データの品質管理

本項はこれまでのレジストリ研究に追加の作業を提案するものではなく、多くのレジストリ研究では普段から行われていることを明文化することでより理解を深めていただくことを目的としている。

品質管理のために行われるモニタリングはモニタリング担当者がデータを収集している実施医療機関を訪問して原資料とデータとの一致などを確認するオンサイトモニタリングや、訪問せずに電話やFAXなどで行うオフサイトモニタリング、入力されたレジストリデータから系統のエラーなどのチェックを行う中央モニタリングなどがある。さらに、それぞれを組み合わせる方法も可能であり、目的やリスクに応じて手順を定める。モニタリング担当者がカルテ等を閲覧する場合にはあらかじめ被験者からの同意が必要となることに留意が必要である。

コンピュータシステムの品質管理に関しては、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」でコンピュータシステムバリデーション（CSV）の実施がうたわれているが、アカデミア主導の臨床研究で用いるシステムに求められるCSVを念頭に、その実施内容はリスクに応じて検討することが必要である。治験の場合、一試験は1～3年間程度であるが、レジストリ研究の場合は長期間にわたる。このため、レジストリ研究では、研究への導入時にCSVを行ったとしても、その状態のまま運用を続けるとは限らない。そのため、構築時に加えて何らかのコンピュータシステムの品質管理が必要である。なお、具体的な方法やその妥当性については、PMDAとの相談の場（レジストリ活用相談、レジストリ信頼性調査相談など）において協議することを推奨する。

コンピュータシステムに関しては、研究の目的にあったシステムの設計仕様書を作成し、納品前に受入テストを実施し、設計仕様書に基づいた稼働可否を確認する。さらに、電子データに大切なこととして、ねつ造や改ざんがなく、正しく信頼できるデータであること（真正性）、読めるデータであること（見読性）、必要な期間はデータが保存されていること（保存性）、の3つが挙げられる。そのため、6.1.1でも述べたように監査証跡の概要やバックアップリカバリーの手順を決めておいたり、

データの保存に関して、誰がどのように運用していくか等の手順を定めておいたりすることが重要である。研究代表者等の異動に伴いデータ管理の責任者が不明にならないように留意する。

6.1.3 レジストリの品質保証

レジストリの品質保証に関しては、レジストリ保有者がレジストリの構築目的や得られるデータの品質に応じて、実施体制やレジストリ運営方法、データ収集方法、収集したデータの取り扱い方法などが手順通りに実施されているかを確認し、必要に応じて講じた是正措置等も含めて記録に残すことが重要である。なお、国内では「品質保証」といえば「監査」、「監査」といえば「治験で実施する監査担当者による監査」、を連想しがちである。しかし、臨床研究の領域においては、国際的には監査の定義はなく、国や企業、組織によってさまざまなとらえ方がある¹⁵⁾。前にも述べたように、レジストリは長期間にわたる研究のことが多く、かけられる費用も限られることが多い。これらのバランスも考慮し、品質保証の方法を検討する。

6.1.4 レジストリ構築に関わる主たる研究の規定・各種業務手順

CIN・林班における検討に基づき取りまとめられた提言「レジストリの設計、運用に関する事項」は製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベース利用に関する「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」¹⁶⁾を参考に検討されているが、これらは事業者における医療 RWD 管理体制を念頭に作成されたものであり、患者レジストリデータの薬事承認等での利活用において、厳密に運用することはオーバークオリティとなる恐れがある¹⁷⁾。しかし、レジストリ構築に関わる主たる研究を行ううえで事前に取り決めておくべき事項がまとめられている。また、これらの規定類は、必ずしも標準業務手順書 (standard operating procedures: SOP) を作成することを前提としたものではなく、レジストリ保有者の組織、運営・管理に係る規定類 (運営規約等) や、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書、モニタリング手順書・計画書、データマネジメント手順書・計画書 (DMP) などと代替可能と思われる。

よって、本提案では、林班が提案したレジストリの設計、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を別紙として添付する。

なお、その際には、レジストリ構築に関わる主たる研究の文書と、レジストリデータを使用する研究の文書を区別して記載した。手順書を作成することが目的ではな

く、各事項を定めて、その手順に従い実施すること、すなわち、適切な品質マネジメントシステム (quality management system: QMS) を確立、保持し、活動を実施することで、レジストリデータの信頼性を担保することが重要である。

6.1.5 レジストリ構築に関わる主たる研究の個人情報保護に関する配慮

レジストリ構築に関わる主たる研究の遵守すべき法令・指針等は目的等によって異なる。「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」¹⁸⁾では、同意取得が困難な場合にオプトアウトによって研究対象者個別の臨床情報 (individual participant/patient data: IPD) を第三者へ提供することが許容されている。しかし、薬事承認のように企業における商業目的の利用が考えられる場合、個人情報保護法の遵守が求められる。このため、研究対象者の IPD を企業に提供するためには、国内のみならず海外に拠点を置く企業への第三者提供と二次利用に関して、あらかじめ、レジストリ構築に関わる主たる研究の説明文書・同意文書に明記し、研究対象者あるいは代諾者から文書による同意を取得する (オプトイン) ことが必要である。

ただし、IPD ではなく、要約統計量を企業に提供する場合には、レジストリデータ利用目的に企業の薬事目的の利用が加わることに對するオプトアウトによって提供することは許容され则认为る。

そのため、レジストリ構築段階に利用目的が決まっていなくても、承認申請等への利用を想定して、商業目的への利用、第三者提供、海外へのデータ提供、のそれぞれの可能性について同意を得ておくことが望ましい。

研究対象者から商業目的の利用や第三者提供などについて同意を得ていないが、承認申請資料等への利用を考える場合の倫理的配慮については、「患者レジストリデータの企業利用に際しての倫理性担保に関する基本的な考え方」¹⁹⁾も参考とする。

6.1.6 レジストリ構築に関わる主たる研究のコスト、費用負担のあり方

レジストリ構築に関わる主たる研究の構築と短期間の運営・管理には公的資金を活用できることが多いが、レジストリの保有期間は長期にわたることが多く、運営・管理の費用負担は課題となる。レジストリデータ利活用者である企業からの資金提供を望むのであれば、レジストリ構築段階から企業の要求する登録データや品質レベルなどを把握し対応を検討する必要がある。品質と運営・管理に係るコストはトレードオフの関係であり、レジストリ構築に関わる主たる研究の目的と想定する保有期間も踏まえて品質レベルの設定を行うことに留意す

る。企業からの資金提供を受けることを想定している場合には、レジストリ運営の透明性確保の観点から、資金提供に関する方針は事前に定めて公表することが望ましい。「疾患登録システムの活用に係る費用負担のあり方に関する検討」²⁰⁾も参考とする。

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)

6.2.1 レジストリデータを使用する研究の研究計画書、同意、オプトアウト

レジストリデータを使用する研究の研究計画書は、原則として、既存のレジストリデータの二次的な利活用によるデータベース研究である。

これらのレジストリデータを使用する研究における薬事規制は、レジストリ構築に関わる主たる研究と同様に、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」であるが、行政ガイドラインで法的規制ではないこと、そのため個人情報保護法の対象範囲となりうることに留意が必要である。

倫理的配慮では、IPDを企業に提供するためには、あらかじめ、レジストリ構築に関わる主たる研究における研究計画書や説明文書・同意文書に、国内のみならず海外に拠点を置く企業への二次利用、第三者提供の可能性があることを明記し、研究対象者あるいは代諾者から文書による同意を取得し（オプトイン）、レジストリデータを使用する研究の新たな研究計画書および情報公開文書を作成し、事前に倫理審査委員会に申請し審査・承認を受け、情報の公開・拒否機会の提供（オプトアウト）を経たうえで使用することが望ましい。

また、アカデミア所属の研究者と企業との共同データベースで実施し、解析結果として要約統計量のみを薬事目的で使用する場合には、オプトインによる企業への二次利用、第三者提供の同意取得がない場合でも利用可能と思われる。

なお、既存の試料・情報を用いたデータベース研究に関する倫理的配慮、個人情報保護に関しては、別研究での検討が進んでおり、その結果を参照されたい。

6.2.2 レジストリデータを使用する研究のデータマネジメント手順書、計画書

レジストリデータを使用する研究では、既存のレジストリデータの二次的な利活用の際に、レジストリデータのデータクリーニングや、既往症・合併症・有害事象や前治療薬・併用薬等のコード化、解析用データセットの作成などのレジストリデータの業務が発生する。これら

は、レジストリデータを使用する研究において作成されるデータマネジメント手順書、データマネジメント計画書において規定されることになる。

6.2.3 レジストリデータを使用する研究のデータの信頼性担保に係る手順書、計画書 (例：モニタリング手順書、計画書)

レジストリデータを使用する研究では、レジストリデータの信頼性担保の方策として、レジストリ構築に関わる主たる研究におけるデータ収集項目の設定やその収集方法の統一化、さらに、リスクに基づくオンサイトモニタリングおよび中央モニタリングの実施等が挙げられる。

一方、レジストリデータを使用する研究においても、研究計画書やインフォームド・コンセント（文書により再同意や、情報公開と拒否機会の保障によるオプトアウトのケースを含む）に関する文書作成、データマネジメント、モニタリングなどのレジストリデータの信頼性担保の方策、統計解析、ならびに研究報告書作成などの業務が実施されるため、その適切な実施を第三者により客観的に確認し保証することを目的に、利用目的に照らして、監査の実施を検討してもよい。監査では、レジストリ保有者の組織体制および各種手順、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書や各種手順の遵守等を確認するシステム監査、および、レジストリデータの情報源となる研究機関における実施状況やデータの信頼性を、レジストリ保有者の組織体制・管理状況において確認する個別研究機関監査を実施することになると考えるが、これらは、レジストリデータを使用する研究、ならびにレジストリ構築に関わる主たる研究の監査手順書、監査計画書において規定されることになる。

さらに、レジストリ保有者における実地での調査や、レジストリ保有者を介した研究機関へのオンサイトモニタリングが必要となる場合も想定される。レジストリ保有者を介したオンサイトモニタリングは、レジストリデータを使用する研究のモニタリング手順書、モニタリング計画書において規定されることになる。

6.2.4 レジストリデータを使用する研究の統計解析手順書、計画書

レジストリデータを使用する研究では、統計解析の項目や解析手法、解析用プログラムの設計や解析用データセットの最終化などの統計解析の業務が発生する。これらは、レジストリデータを使用する研究の統計解析手順書、統計解析計画書において規定されることになる。

6.2.5 レジストリデータを使用する研究の研究報告書

レジストリデータを使用する研究では、レジストリ

データを使用する研究の研究計画書および統計解析計画書、レジストリデータに基づく統計解析の結果に基づき、研究報告書が作成される。

なお、アカデミア所属の研究者と企業との共同研究ベースで実施し、解析結果として要約統計量を使用する場合には、本研究報告書に基づき、承認申請資料や、再審査資料/使用成績評価資料等の薬事目的で使用する文書が作成される。

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)

6.3.1 申請資料の信頼性の基準について

医薬品等の製造販売承認申請にあたり提出される承認申請資料は、医薬品医療機器法第14条第3項において「厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない」とされており、また、同第6項で「規定に適合するかどうかについての書面による調査又は実地の調査を行うものとする」こと、加えて、医薬品医療機器法施行規則第43条において信頼性の基準が定められている。本項では、これらの書面による調査(適合性書面調査)、実地の調査(GCP実地調査)に関連する論点を取り上げる。医薬品医療機器法施行規則第43条では申請資料の信頼性基準が以下のように定められている。

第四十三条 法第十四条第三項 後段(同条第九項において準用する場合を含む。)に規定する資料は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年厚生省令第二十一号)及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年厚生省令第二十八号)に定めるもののほか、次に掲げるところにより、収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

- 一 当該資料は、これを作成することを目的として行われた調査又は試験において得られた結果に基づき正確に作成されたものであること。
- 二 前号の調査又は試験において、申請に係る医薬品又は医療機器についてその申請に係る品質、有効性又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等が得られた場合には、当該調査結果、試験成績等についても検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること。
- 三 当該資料の根拠となった資料は、法第十四条

の規定による承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること。ただし、資料の性質上その保存が著しく困難であると認められるものにあつては、この限りでない。

すなわち、一般論として、原資料から承認申請資料までの信頼性が、上記の観点から適合性書面調査およびGCP実地調査を通して確認されることになる。通常、適合性書面調査においては、治験依頼者が保存する記録(症例報告書等)から承認申請資料(治験総括報告書)が適切に作成されているかが確認される。また、GCP実地調査では治験依頼者および治験実施医療機関に対する調査が行われる。

これらの調査についてはチェックリスト・管理シートの提供等が進められてきており、通知の改正・新たな通知の発出などにより、環境の変化への対応もなされている。特にEDC管理シートを通した確認という考え方や、GCP実地調査に関して「治験依頼者又は自ら治験を実施する者を対象に治験実施医療機関の管理状況を重点的に調査し、その結果を踏まえ、治験実施医療機関を訪問して調査を実施することの要否を判断する場合もある」²¹⁾などの考え方は、後述のとおり患者レジストリや今後検討が進められるRWDを活用する際の信頼性担保方法を検討する際に、そのまま活用することは困難ではあるものの検討を始めるにあたりひとつのたたき台になりうる。今後、レジストリ保有者、規制当局、申請者の合意形成につながる、治験におけるEDC管理シートのような資材を用いることは有益と思われる。

また、患者レジストリや他のRWDソースを活用する際には、治験の場合と異なりデータが発生した医療機関への実地調査の実施が容易ではない、あるいは、場合によっては不可能である。このような治験以外のデータソースを活用する際の実情を踏まえると、通常の治験において、PMDAが実施する適合性書面調査、GCP実地調査の、「治験依頼者又は自ら治験を実施する者を対象に治験実施医療機関の管理状況を重点的に調査」という枠組みの応用は有益であるかもしれない。このようなアプローチについて、「治験実施医療機関の管理状況」の例示や重点的に調査を行う際の判断基準の類型化等を通して、これらを患者レジストリや他のRWDソースを活用する状況下に適したかたちで応用するための論点整理を進めていくことも必要と考えられる。実際、「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留意点」においても第三者が原資料等の閲覧をすることを必須であるとする記載ではなく「閲覧をする可能性があ

る場合には」との記載にとどまっており、治験における上述のような条件付きでのアプローチが適用される可能性は高いと考えられる。ただし、現時点でこの方針が採られるか否かは定かでなく、上述のアプローチでの信頼性担保方法の妥当性についてあらかじめPMDAとの相談の場で確認をしておくことが必要である。

「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留意点」ではレジストリを利用する申請者における遵守事項、承認申請資料に利用するレジストリにおける留意点等が提示されており、申請者側としてはこれらの各項目に対応可能であるか否かを検討することになる。ただし、同文書でも言及されているようにすべての事項について一律の担保が求められているわけではない。また、取り上げられている事項についてレジストリ側の対応を確認する際には、項目ごとにSOPや文書が用意されている必要はなく、あくまでこれらの項目の確認が可能なかたちでレジストリが運営・管理されていることが外部から確認可能な状況になっていることが本質的な要求事項であると考えられる。そのため、本文書別紙に提示するように、レジストリ保有者の組織規定や研究計画書等への記載に基づき状況が確認できるのであれば、形式的なSOPや各種文書の作成を上乗せで求める必要性は低い。

なお、レジストリの状況確認に関して、レジストリ保有者は必ずしも薬事承認申請の手続きを熟知しているとは限らないこと、またレジストリの有りようが多様であるために各種文書の構成・さまざまな手続き・用語なども含め治験においては比較的標準化が進んでいる事項が必ずしも標準化されておらず、そもそも標準化になじまない部分も少なくない。そのため、PMDAの留意点文書に掲げられている各項目の該当性を形式的に問うだけでは、レジストリの実態を把握することが困難となる場合もありうる。たとえば、レジストリに登録されたデータを定期的に集計し、関係者間でレビューをしているという実態があれば、利用目的によってはそれがPMDAの留意点文書における「データの品質管理」のためのアクションのひとつになる場合もありうる。すなわち、レジストリの運営・管理方法について情報を聴取するとともに本文書別紙を参考に実態とPMDAの留意点文書で掲げられている項目の対応関係を整理することで、表面上は薬事目的の利活用が不可能にみえるレジストリであっても、活用の余地が見出せる可能性もある。すなわち、潜在的に利用可能なレジストリの対象を拡大することにもつながる。もちろんこの点については、レジストリ保有者側も薬事目的利用を念頭に置くのであれば、各種の運営・管理の実態がPMDAの留意点文書に掲げられている

項目に合致するか否かの検討をあらかじめ行っておくことで、製薬企業との連携がスムーズになりうるため、相互の歩み寄りが有益である。

6.3.2 Regulatory Grade

患者レジストリの薬事承認申請への活用に関して、本文書では議論の対象を古典的なRCT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）としている。そのため、fit-for-purposeやregulatory gradeという概念を議論するにあたり、これらの疾患領域における患者レジストリを用いない一般的な申請パッケージ構成での議論を振り返るところから議論を始める。

PMDAがGood Review Practice公開の一環として2008年に発出した「新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項」(図2)においては、信頼性の確保に関して必ずしも完全なものを求めるわけではないことが提示されている。たとえば「認められた違反は重大で修正も困難」という条件に合致した申請資料であっても、何らかの理由で「検討可能」なものであれば、「疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を勘案し、承認の可否を判断」とされるなど、その判断は柔軟になされうることが明らかにされている。

もちろん、患者レジストリ等の活用にあたり、信頼性の担保がなされていないデータの活用を無条件に進めるべきという主張は暴論であるが、修正が困難なGCP違反であつてすら場合によっては許容されうることが明言されている状況で、治験と同等のデータの品質管理状況・レジストリの品質保証状況が担保されないことをもって当該レジストリが薬事目的利用に関して不適格であるとの判断を下すことは妥当性を欠く。実際、PMDAの留意点文書においてもレジストリ等に対して治験と同等のものを求めることはしていない。

一方で、完全なデータを前提としない場合には、何をもって質が十分であることを判断すればよいのか、混乱が生じる。患者レジストリやRWDの活用に当たってregulatory gradeという表現が使われるが、実際にその内容が具体的に定義されているわけではない。

ここでは、regulatory gradeとは何であるかを議論するためのひとつの提案として、①データの品質管理、レジストリの品質保証などの内容が外部から確認可能になっていること、および、②これらが完全なものではなかったとしても薬事承認審査の結論を大きくゆがめない範囲に収まっていると、ある程度の蓋然性をもって推測しうること、との2点を挙げたい。

前者についてはPMDAの留意点文書全体にわたって要求されていることの背景にあるものと解釈しうる。言い換えると、手順書や記録を確認することはその手順書

(審査における論点整理のためのチェックシートに関する留意点)

- ・チェックシートは、審査チーム内での議論・論点の明確化、共有化のために作成し、承認の可否の判断に至る論理を整理するために活用するが、必ずしもここに示された論点だけで自動的に結論に至るには限らない
- ・各列についていずれかに、必ず1つを記入する。ただし、記載されている各事項は目安であるので、チェックする場合には、提示されているレベルが高い場合を上、低い場合を下として、各列上のどの位置にチェックしても可
- ・A), B), C)は順不同ですべてが検証されていれば次のステップへ進める
- ・**、医学的な対処法以外に、リスク及び有害事象の種類、程度等に応じて、専門医等に限定した使用、医師・患者等の登録及び納入制限、入院下での限定的な使用等の他の措置を考慮することが適切な場合もある

A) 開発コンセプト・デザイン*		B) 信頼性の確保*	C) 有効性*		D) 試験結果の再現性	E) リスク・ベネフィット**		F) 重篤・希少疾患、社会的要請の勘案
A-1) データパッケージ	A-2) 試験デザイン		C-1) 海外データの使用	C-2) 有効性の評価		E-1) 有害事象の医学的な対処方法	E-2) ベネフィットを勘案したリスクの許容可能性	
問題なく次のステップへ ・一般的に必要な試験がされている ・一般的に必要な試験は実施されているが科学的な検証には不十分	・試験目的から考えてプロトコルの各項目が適切である ・プロトコールは一部適切でないが、問題が致命的ではない、又はいずれかの項目の変更で審査継続可能	・データの信頼性が確保されている ・認められた違反は重大ではなく、修正によって継続審査可能	・パッケージが国内試験のみで構成 ・評価に用いることのできる海外試験成績が含まれている ・評価の基準を満たしていない海外試験があるが、日本人集団で十分なデータがある	・プラセボ、他用量等に対する優越性が検証されている ・プラセボによる反応性が一定と推測される領域で、かつ対照薬に対する非劣性が検証されている ・非盲検非対照試験で有効性が十分確認できる	・試験間で矛盾がなく、結果の安定性が保証されている ・矛盾が認められるが重大ではなく、有効性の担保は可能	・有害事象は非重篤のみ ・有害事象は重篤だが、頻度が低く、医学的な対処方法がある	・リスクは小さく、リスクを上回るベネフィットが示されている	・全ての事項が、この範囲内であれば承認
疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を考慮して判断 ・一般的に必要な試験は実施されているが科学的な検証には不十分だが、検討は可能	・プロトコールは一部適切でなく、科学的な検証にも不十分だが、検討は可能	・認められた違反は重大で修正も困難だが、検討は可能	・評価可能な基準を満たしていない海外試験があり、日本人集団でも十分なデータはないが、両方を勘案すると検討は可能	・臨床試験で有効性は検証できていないが、示唆される結果があり、科学的に公知、又は海外でのエビデンスに基づき検討は可能 ・科学的に公知とは言えないが、有効性が示唆され、検討は可能	・臨床試験で有効性は検証できていないが、示唆される結果があり、科学的に公知、又は海外でのエビデンスに基づき検討は可能 ・科学的に公知とは言えないが、有効性が示唆され、検討は可能	・有害事象は重篤で、頻度は低いが、医学的な対処法は明らかではない ・有害事象は重篤で、頻度は高いが、医学的な対処方法がある	・リスクは小さく、有効性は示唆されるが、エビデンスは十分でなく、ベネフィットとリスクについて検討が必要 ・有効性のエビデンスは高いが、リスクも重大で、ベネフィットとリスクについて検討が必要	・1つでも、この範囲内に該当する事項があれば、疾患の重篤性、代替治療の有無、他の項目等を勘案し、承認の可否を判断
取り下げ ・一般的に必要な試験は実施されていないが、科学的な検証も行われておらず審査継続不可能	・プロトコールの一部は適切でなく、科学的な検証も行うことはできない	・重大な違反があり、継続審査不可能	・評価可能な基準を満たしていない海外試験のみであり、審査継続不可能	・有効性が否定されている	・重大な矛盾が認められ、有効性は否定される	・有害事象は重篤で、頻度も高く、医学的な対処方法は明らかでない	・リスクは重大で、リスクを上回るベネフィットは示されていない	・この範囲に一つでも当てはまれば取り下げ

図 2 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項

[PMDA 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項 (2008) から引用]

や記録の存在そのものではなくそれらを通して外部から状況が確認可能になっていることが求められると解釈することが可能である。後者については、上述の PMDA の審査員向け留意点文書から推察しうる論点である。

①において検討すべき課題のひとつとしてモニタリングの実装方法がある。CIN 事業の一環で立ち上げられたレジストリの一部において実装されている事前規定型モニタリング方法 (図 3) については、わが国におけるレジストリの薬事目的利活用を前提とした場合の標準的方法のひとつと考える。一方で、PMDA の信頼性に関する留意点文書においても言及されているように、利活用が想定されるレジストリは必ずしもそのような事前規定が可能なものばかりではない。そのような場合の代案として、利活用プロジェクトが立ち上がるタイミングでモニタリングを追加する適応型モニタリング (ルーティンモニタリングに加え、薬事目的に利活用する計画が提案された段階で別途 add-on のモニタリングを行うという考え方) というアプローチがありうる。このような枠組

みが許容されうるのであれば、利用目的が事前に定まらない患者レジストリ・RWD などの活用の可能性が高まり、本文書の前提としている通常の医薬品等の開発が困難な希少疾病領域において治療開発の後押しになることが期待される。また、資金面でも、利活用の可能性が発生した後に費用負担が生じることは、受益者負担の原則を維持しやすく、multipurpose のレジストリのエコシステムを確立するための手段のひとつになりうる。

適応型モニタリング (図 4) については、医薬品レジストリ活用相談において異論がないとの PMDA 側見解が提示されている事例もある。ただし、add-on のモニタリングは利用用途に応じて要求される内容が変わりうることからデータの品質を担保できる具体的な方法を検討することが求められている。また、この方法によるモニタリング開始時には add-on モニタリングの具体的な方法を提示し、改めて機構に相談されたい、との見解も添えられている。

なお、add-on モニタリングを実施するタイミングが

と考えられる。

ひとつの可能性としては、原資料と DB 上のデータとの一致を確認することに重点を置くのではなく、データ入力者ないしはデータ入力/取得プロセス(アルゴリズムに基づく e-phenotyping など)の性能評価・特性評価に重点を置くという方法論の採用も検討の余地があると考えられる。たとえば、あるデータ入力者が同一データを複数回入力した場合の一致の度合いや、複数の入力者間で同一データを入力した場合の一致の度合いを、一部のデータに対して評価しておく、作業ログ等から評価しておくなどという方法が考えられる(このようなアプローチは海外の企業の取り組みとして報告されている事例もある)。

これらで評価しているものは、原資料と DB 上のデータの一致の度合いとは異なる。しかしながら、治験の場合と異なり、患者レジストリやその他の RWD の場合に、DB 上にデータを入力する際に、のちに行われる SDV を前提としてカルテ等に同一情報を記録しておくという行動がとられる可能性が低いために、SDV の考え方自体を変更せざるをえない状況が少なからず存在する。これを前提とした、データの「正しさ」の指標を再考する必要がある。今後、PMDA が原資料の確認を具体的にどのような手段で行うかを検討する過程で問題となりうる論点と予想される。現時点では正当化しうる具体的な手法は確立していないが、PMDA 内での検討状況が類型化され対外的に公表されれば、それに応じたデータの品質管理方法を産学で検討する余地も出てきうするため、積極的な情報公開が期待される。

②において検討すべき事項としては、薬事承認審査の結論を大きくゆがめないことを何によって評価するかという点が挙げられる。これについてはPMDAの見解が提示されることが期待されるが、ひとつの仮定として第一種の過誤が著しく増大しないことは検討事項のひとつになりうると思う。仮にデータの質が低く系統誤差が看過できないほどになっている場合、そのようなデータを単群の治験の外部対照として活用すると医薬品の治療効果の推定をゆがめてしまい、本来効果のない薬を誤って効果があると判断してしまうことになる。なお、これはエンドポイントの定義の違いによっても生じる可能性がある。たとえば、がん領域で多用される無増悪生存期間(がんの増悪または死亡をイベントとする time-to-event 型のエンドポイント)の場合、臨床試験の枠組みのなかでも、がんの増悪に関して、CT 等の画像評価による増悪のみをイベントとするケースと、画像評価に基づく増悪および臨床的な増悪をともにイベントとするケースとがあり、単群の治験とレジストリとの間で定義が異なる

場合には治療効果の推定が適切に行えないケースも生じうる。

ただし、仮に系統誤差が存在していたとしても、それが同一レジストリ内のデータに一律に含まれるものであるならば、PMDA のレジストリ活用に関する文書においても言及がある利活用方法のひとつである同一レジストリ内で群間比較を行うような場合には、バイアスの影響が小さくなるケースもある。

すなわち、ある利活用のケースでは質に関わる無視できない問題点となるデータの「特性」が、別の利活用のケースでは無視しうる「特性」になることもありうるということである。これが目的や解析方法があらかじめ定まっている治験の場合との違いであり、二次的な目的で活用されるレジストリにおいて、利用目的や利用方法、採用される統計学的手法が定まらない段階でデータの質を担保するためのモニタリング等の事前規定が困難な理由のひとつである。ただし、この問題点については上述の適応型モニタリングによって対処しうる場合がある。

これらの論点を詰めたうえで、最終的には品質マネジメントシステムを適切に構築し、適切な品質許容限界を設定することになる。しかし、ICH E6 (R2) において明示的に導入された品質マネジメントシステム概念や品質許容限界等の論点に関する議論は治験の領域においてもまだ明確な方針なりコンセンサスなりが確立しているとはいえない状況にある。治験におけるそのような状況を踏まえると、患者レジストリの活用を念頭に置いた同様の議論を行うことが現状では困難である。

以上、おもな事項に限っているが、レジストリの薬事目的利用に関わる信頼性担保について論じた。

上述の議論から、治験において築き上げられてきた quality management system を否定するものであるかのような印象をもたれる可能性もあるが、本文書において質の担保が不要であるということを主張するわけではない。議論の大前提として、薬事目的でデータの利活用を行うのであれば、その影響の度合いの大きさに鑑み、一定の質の担保が必要であることは言うまでもない。ただし、そのアクションには ICH-GCP の renovation のなかでも議論されているように proportionality が重要である。また、少なくとも本文書の目的下での利活用にあたってはそもそも通常のフルパッケージの複数治験・デザインに関する外形的要件が十分に満たされている治験による開発が困難であるために問題が生じていることを踏まえてその解決策が検討されているところであり、治験と同様の対応が求められるとの結論はこの状況下では結論になりえない。この点については、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」においても、理由は明示されていないものの、たとえば「レジストリ保有者によりモニタリングが実施されている場合」などといった条件付きの表現がとられるなど、必ずしも治験と同様にモニタリングが必ず実施されていることを求めているわけではない旨の書きぶりも散見されることから、規制当局側も一定の理解を示しているものと考えられる。

そのため、現時点での結論として、患者レジストリ等のデータを治験の対照群として評価資料に含める場合であっても、治験と同じプロセス・同じ（結果としての）データの質を求めるべきとの認識は適切ではないとの判断は下しうものと考ええる。

一方で、ではどこまでの水準を求めるのかについてはいまだ産官学での議論が煮詰まっていない状況である。以下に挙げるような点について、過去の（RWD とよばれていないデータの活用事例も含め）審査における例外事例等の事例検討を含めた類型化が必要であろう。

- ・患者レジストリのデータ（従前の事例においては患者レジストリ等の明示がないものの治験以外のデータを利用しているものを含む）、そのデータから引き出されたエビデンスを含む治験総括報告書・当該治験が、承認申請資料のなかの重要な試験として適合性書面調査の対象となっている事例の有無
- ・当該治験の総括報告書に含まれる患者レジストリ由来の症例が調査対象となっている事例の有無

また、今後の患者レジストリ活用が進んでいくなかで情報の蓄積・類型化・PMDAからの情報発信を進めていただくことで、患者レジストリの様態や活用目的・活用方法が多様であるとはいえ、今後、研究開発の初期の時点での予見可能性が高まることが期待される。

6.3.3 PMDAのレジストリ関連の相談制度の意義

PMDAや厚生労働省から患者レジストリの活用にあたって必要となる基本方針の提示がなされたことで、わが国における患者レジストリ等の活用の環境整備が大きく前進した。しかしながら、いまだ事例は多くなく、医薬品等の開発への患者レジストリの活用、特に承認申請資料にデータやエビデンスが含まれる活用は、開発リスクが高いとの考えからなかなか積極的に取り組まれない可能性がある。

また、基本方針の提示はなされたものの、レジストリの多様性が大きいことにも起因し、個別性を踏まえた判断が避けられない。そのため、産学ともにPMDAが提供するレジストリ関連の相談制度を活用することは現時点で重要と考える。一方で、特にアカデミア側ではそのハードルが高いこと、企業の開発戦略立案の早期の段階でレジストリ活用の可能性の見積もりができなければブ

ロジェクト開始が困難になりうることなどから、より柔軟に相談が受けられる制度運用が望まれる。ただし、この点については事前相談のハードルを下げるとの運用がPMDA側から提示されており、まずはそのような枠組みのもとで議論に着手することが現時点で取りうる選択肢と考えられる。今後はそれに加え、ひとつの対応策として、個別案件の秘密保持に配慮しつつ、PMDAでの審査や信頼性調査などにおける事例の類型化と対外的な例示としての情報発信がなされることに期待したい。特に承認に至らなかった事例について産学の側では事例分析が不可能であり、企業の特定を避けるかたちで、企業秘密を守るかたちでPMDAにおける類型化と問題点の提示がなされることが強く求められる。欧州においては不承認との結論に至る場合の審査内容が医薬品名を伴って公開されていること、米国においても諮問委員会に諮られている同様の事例については医薬品名を伴って公開されていることに鑑み、個別事案の特定できないかたちでの類型化・情報公開を模索する余地はありうるものと考ええる。

レジストリ相談時に想定される論点の類型化がなされれば、レジストリ保有者ないしは申請企業がPMDAレジストリ相談をより合理的に、かつ有効に活用できる可能性が高まるとともに、事前のデータの品質管理方法・レジストリの品質保証方法の検討も容易となる。相談時により密度の高い議論が可能となり、結果として臨床開発の効率化・医薬品等の開発の促進につながることを期待される。なお、以上に加え、アカデミア側が研究目的遂行のために採っているアクションが、PMDAの求める事項に合致しているが、そうだと気づかれていないケースも存在することも指摘しておきたい。たとえば、データ登録状況をまとめるレポート等が定期的に発行されている場合、それがデータの品質管理上の役割を担っているケースもある。そのため、申請者側からPMDAの求める事項への対応の有無を形式的に問い合わせるのではなく、レジストリの運営・管理状況をインタビューし、実質的にPMDAの求める事項に合致するアクションの有無を判定するというすり合わせを行うことができれば、利用不可能であると認識されていた患者レジストリも活用しうるものになりうる。逆にレジストリ保有者側も、薬事目的という切り口で運営・管理状況を精査することで、新たな取り組みを追加することなく、あるいは、新たなSOP等を作成することなく薬事目的利用が可能であることを企業に対してアピールする余地があり、また、企業側の調査コストを低減する取り組みが、長期的には臨床現場で求めている医薬品等開発プロジェクト等の活性化につながる可能性もある。

ICH-GCPの制定以降、治験・臨床試験におけるデータの信頼性担保方法はsophisticateされてきた。それに伴い標準化や専門分化による分業も進み、さらにrisk based monitoringの考え方やquality by designの考え方も広く認知されるに至り、質の向上につながり、プロジェクトの進捗管理も比較的容易になってきた。しかしながら、特定の薬事目的利用を前提に企業が主導して立ち上げるレジストリを除き、患者レジストリやRWDの活用のために、レジストリ立ち上げ時からquality by designの考え方を導入することが容易ではないケースが大半となる。また、目的の多様性に伴って標準化が困難であることなどの理由から、専門家間・産官学のステークホルダー間の現状認識および判断のための価値基準のすりあわせがプロジェクトごとに必要となる。これは患者レジストリ等の活用の阻害要因になりうる一方で、すり合わせにより形式的には条件を満たさないと考えられていた患者レジストリ等の活用の可能性がみえてくれば困難であった医薬品等開発プロジェクトを後押しする要因にもなりうる。現時点ではすり合わせのためのコストが大きい、今後PMDAの経験を一般化するための取り組みが進められ、産官学それぞれの事例の蓄積が進むことですり合わせに要するコストの低減を図ることが必要と考えられる。

PMDAの相談制度ならびに論点の類型化と情報発信は、このような産学の取り組みの触媒となりうるものであり、今後、レギュラトリーサイエンスの観点での積極的な取り組みが期待されるところである。

6.4 その他の留意事項

6.4.1 研究資金の透明性確保、利益相反管理

臨床研究法²²⁾は2018年4月1日に施行されたが、法制定の背景に企業の関与における問題事例があったことは広く知られている。

臨床研究法における利益相反(conflict of interest: COI)管理については、「臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について」²³⁾にて、関係団体、関係機関などに周知徹底を図るとともに、その実施に遺漏がないよう、通知されている。

当該通知の別添である「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス(平成30年11月30日一部改訂)」では、「本ガイダンスでいうCOIとは、企業の研究への関与や、研究に関わる企業と研究者との間に経済的利益関係が存在することにより、研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれると第三者から懸念されかねない状態のこと」と定義し、COIに対する懸念は企業の関与や経済的利益の存在そのものに対するものではなく、これら利

益の存在によって、研究の信頼性が損なわれ、研究対象者の保護がおろそかになる可能性に対するものであること、臨床研究を適切に実施するためには一定の研究資金の確保は必要であり、そのために研究者が企業からの資金援助を受けることを否定するものではないこと、COIの問題は「事実」としての不当な影響ではなく、あくまでも周囲からそのように見えるという「見え方」を問題にしていることと説明されている。すなわち、COI管理の目的は、研究者自身が潜在的なCOIを適切に管理し、社会への説明責任を果たすことを主眼とするものであり、これにより研究対象者および国民の臨床研究に対する信頼を得る一助とすることである。

レジストリデータの薬事制度下での利活用に関する活動において、産学連携活動は必須であり、レジストリ構築に関わる主たる研究の運営・管理やレジストリデータの利用率等の研究資金の透明性確保、適切なCOIマネジメントは必須である。

6.4.2 コンソーシアム活動の調整、ステークホルダーマネジメント

レジストリ保有者にとって、患者レジストリの長期的な維持、継続性は大きな課題である。その解決策として、複数企業が参加するコンソーシアム等を形成し、参加企業がレジストリ構築に関わる主たる研究の運営・管理に必要な研究資金を拠出するスキームや、希少疾患(希少がん、希少神経難病、小児疾患など)の医薬品等の研究開発に積極的に取り組む企業からの提案により、その企業が単独でレジストリ構築に関わる主たる研究の運営・管理に必要な研究資金を提供するスキームも想定される。

一方、患者さんやその家族に対する新規医療提供の観点から、コンソーシアム等に参加しておらず、レジストリ構築および運営・管理に必要な研究資金を提供していない企業にも、レジストリデータの薬事制度下での利活用の機会は保証されるべきである。

レジストリデータの薬事制度下での利活用では、受益者負担が原則であり、その利用率等を企業が負担することには大きな問題はないと考えるが、公平性や透明性確保の観点から、レジストリ保有者には、レジストリにデータを提供した研究者や、研究資金を提供している企業への配慮が必要である。レジストリ構築にデータを供した研究者や研究資金を提供した企業に対する一定期間の独占的なデータ使用权の設定およびその後の制限公開によるデータシェアリング、新たにレジストリデータの薬事制度下での利活用を計画する企業へのレジストリ運営・管理に必要な研究資金分の適切な費用負担等、ステークホルダー間のコンフリクトが最小限となるような仕組み作り、ステークホルダーマネジメントの取り組み

も重要である。

7. まとめ

本稿では、おもに、古典的な RCT 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）を対象に、レジストリ保有者やレジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者に対する、レジストリデータの薬事制度下での利活用、特に「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」、「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」、ならびに「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き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」の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について述べた。

患者レジストリのデータの質および信頼性確保、ならびに個人情報保護への配慮には、レジストリ保有者およびレジストリ構築に関わる主たる研究における研究代表者、研究責任者・分担者・協力者、データの発生源である医療機関の医師等の医療関係者、医薬品等を研究開発・製造販売する企業、ならびに患者やその家族の高い意識、理解が必要である。今後、レジストリデータの薬事制度下での利活用をさらに推進するために、日本全体としての取り組み、そして、多くの実例での経験・ノウハウの蓄積が必須である。

今後、ICH における GCP Renovation の推進や、PMDA における CIN 対応ワーキンググループの RWD ワーキンググループへの発展的な改組等、レジストリデータのみならず、電子診療録、ePRO、ウェアラブルデバイスから収集された臨床情報によるデータベース等の医療 RWD/RWE の薬事制度下での利活用に関する動きがあるが、その基本的な考え方や信頼性担保に関する留意点などは、患者レジストリでの議論がベースに実施されと考える。

日本で実施される治験の強みは、評価基準の統一性、選択・除外基準違反の少なさ、被験者の規則正しい来院、フォローアップの確実性、データの正確性等の「質」の高さである。これらは、レジストリ構築に関わる主たる研究においても同様であり、その強みを生かしたレジストリデータ生成の仕組み作りが、特に、古典的な RCT が実施できない希少疾患領域における、日本での医薬品等の新規医療技術の実用化、製造販売後の適切な安全性監視に貢献するものと期待する。

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/significantamendmentstotheftcact/21stcenturycuresact/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
- 11) Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third Edition. 2014. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208616/>
- 12) Kodra Y, Weinbach J, Posada-de-la-Paz M, Coi A, Lemonnier SL, et al. Recommendations for improving the quality of rare disease registries. Int J Environ Res Public Health 2018; 15: 1644; doi: 10.3390/ijerph15081644.
- 13) 佐瀬一洋ほか. リアル・ワールド・エビデンスと医療機器レジストリー-IMDRF レジストリ分科会における国際統合化の流れと戦略的レジストリ連携の方法論-. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017; 48 (8): 533-41.
- 14) The International Medical Device Regulators forum Patient Registries Working Group, Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making, 27 March 2018. URL: <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-180327-usability-tools-n46.pdf>
- 15) 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業

臨床研究に関する欧米諸国と我が国の規制・法制度の比較研究, 平成 25 年度～26 年度総合研究報告書, 研究代表者 磯部哲 (慶應義塾大学大学院法務研究科教授)

- 16) 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, 薬生薬審発 0221 第 1 号: 平成 30 年 2 月 21 日.
- 17) 柴田大朗, 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「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」, Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2019; 47 suppl 1: s9-s22.
- 18) 文部科学省/厚生労働省/経済産業省, 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針, 文部科学省/厚生労働省/経済産業省告知第 1 号: 令和 3 年 3 月 23 日.
- 19) 平成 30 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの有効活用によるクリニカルイノベーションネット

ワーク構想の推進方策に関する研究」, 個人情報保護法に対応した企業等における疾患登録システムの活用に関する検討班, 「患者レジストリデータの企業利用に際しての倫理性担保に関する基本的な考え方」.

- 20) 平成 30 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事業「疾患登録システムの有効活用によるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進方策に関する研究」, 「疾患登録システムの活用の費用負担のあり方に関する検討」.
- 21) 厚生労働省医薬・食品衛生局医薬品審査管理課長, 新医薬品の承認申請資料適合性書面調査, 医薬品の GCP 実地調査及び医薬品の GPSP 実地調査等に係る実施要領について, 薬生薬審発 0831 第 4 号: 令和 2 年 8 月 31 日.
- 22) 厚生労働省, 臨床研究法, 平成 29 年法律第 16 号: 平成 29 年 4 月 14 日.
- 23) 厚生労働省医政局研究開発振興課長, 臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について, 医政研発 0302 第 1 号: 平成 30 年 3 月 2 日.

執筆, レビュー担当者一覧

分担執筆者 (あいうえお順)

石黒 智恵子	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター	5.2.1 節, 5.2.2 節
上村 タ香理	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター	5.2.1 節, 5.2.2 節
小居 秀紀	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	1 章, 2 章, 3 章, 5.1 節, 5.2.3 節, 6.1 節, 6.2 節, 6.4 節, 7 章
大津 洋	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター	5.2.1 節, 5.2.2 節
菊地 佳代子	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	6.1 節
柴田 大朗	国立研究開発法人 国立がん研究センター	6.3 節
鈴木 啓介	国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター	6.2 節
南 学	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター	4 章
山本 晴子	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター	4 章

(所属は 2022 年 3 月当時)

執筆協力者 (レビュー) (あいうえお順)

大庭 真梨	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	国立研究開発法人国立がん研究センター
桑木 多佳子	国立研究開発法人国立がん研究センター
小林 徹	国立研究開発法人国立成育医療研究センター
辻本 昌史	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

(所属は 2022 年 3 月当時)

【謝辞】

本報告書の作成過程で貴重ご意見・ご助言をいただきまし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, ならびに医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の皆様に心より御礼申し上げます。

(別紙)

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

令和3年3月29日作成

製造販売後の安全性監視に関しては、「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）が発出されている。

ただし、本通知中に整備すべき標準業務手順書（Standard Operating Procedures; SOP）として記載されているものは、データベース事業者における医療 RWD 管理体制を念頭に作成されたものであり、レジストリデータの薬事制度下での利活用において、厳密に運用することはオーバークオリティとなる恐れがある。これらの規定類は、必ずしも SOP を作成することを前提としたものではなく、レジストリ保有者の組織、運営・管理の係る規定類（運営規約等）や、レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書等で代替可能と思われる。

そこで、「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」¹⁾中のレジストリの設計、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）と代替 SOP 等規定類の例の対比表を作成した。なお、本対比表では、レジストリ構築に関わる主たる研究の文書と、レジストリデータを使用する研究の文書を区別して記載した。

番号	レジストリの設計、 運用に関する事項	代替 SOP 等 規定類の例	番号	レジストリの設計、 運用に関する事項	代替 SOP 等 規定類の例
1	構築・管理に関する規程 目的・内容 ①運営・管理体制の構築 レジストリ保有者が、個別データを適切に取扱い、レジストリを継続して運営・管理をするために、必要な業務・手順が規定され、適切な管理・運営体制が構築されている。 ②透明性確保に関する方針 レジストリデータの収集、解析及びそれらの結果に基づく意思決定に及ぼす影響の観点から、レジストリ保有者により、レジストリの運営・管理に関わる透明性の確保のために必要な事項(利益相反、レジストリの運営主体等の構成、レジストリへの資金提供、レジストリの目的、データ等の開示)に関する方針が規定され、公表されている。 ③レジストリデータの閲覧に関する方針 レジストリには患者の健康状態や治療に関わる機微情報が含まれているため、レジストリ保有者により、レジストリデータを利用する者(規制当局がデータを閲覧する場合も含む。)のデータの閲覧	・レジストリ保有者(学会、研究会等)の運営規約 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程		方法、閲覧範囲及び閲覧できる権限について規定が設けられている。また、必要に応じて、レジストリデータを閲覧する際の申請方法、レジストリ保有者による閲覧申請内容の適切性を判断する基準について規定されている。	
			2	*患者レジストリにデータを入力するための基準・手順 目的・内容 レジストリにおけるデータの収集方法は、紙の CRF (Case Report Form), eCRF (Electronic Case Report Form) 等、さまざまな方法が考えられる。データ収集手段にかかわらず、あらかじめ規定された調査項目を適切に収集する方法が規定され、手順に従って実施されている。 確認事項の例示 ・データの記載・入力の手順 ・データの記載者・入力者の明確化 ・データの記載者・入力者への教育訓練	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書(DMP) ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程
			3	データクリーニングに関する基準・手順 目的・内容 収集されたデータが、レジストリ保有者によりあらかじめ規定された	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例
	手順に従って取扱われている。また、情報源から収集されデータベースに入力されたデータが、あらかじめ規定した手順に従い固定された上で保管されている。 <u>確認事項の例示</u> ・レジストリには機微情報が含まれるため、閲覧及び利用者への提供におけるデータの匿名化に関する方法 ・データクリーニングの手順（データクリーニングを行った結果、発生した疑義事項を情報源に確認する手順も含む。） ・データの修正履歴を記録する手順 ・データをコード化する手順 ・データを固定する手順	計画書（DMP） ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータを使用する研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）
4	コード化に関する基準・手順 <u>目的・内容</u> 収集されたデータが、レジストリ保有者によりあらかじめ規定された手順に従って取扱われている。また、情報源から収集されデータベースに入力されたデータが、あらかじめ規定した手順に従い固定された上で保管されている。 <u>確認事項の例示</u> ・データの修正履歴を記録する手順 ・データをコード化する手順 ・データを固定する手順	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP） ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータを使用する研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）
5	セキュリティに関する規程・手順 <u>目的・内容</u> レジストリ保有者により、使用するコンピュータシステムのセキュリティ全般が規定され、手順に従って実施されている。特に、 ・コンピュータシステムを使用するユーザに対するレジストリで取り扱うデータの内容に応じたアクセス権限の範囲 ・コンピュータシステムを利用する者に対するコンピュータシステム全体、セキュリティの要件、レジストリ固有の取扱いに関する教育訓練 ・ネットワークセキュリティについて、規定されている。	・レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例
6	データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順 <u>目的・内容</u> レジストリ保有者により、レジストリデータのバックアップ方法、リカバリー方法が規定され、手順に従って実施されている。	・レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP） ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータベース（EDC等）の要件定義書
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 <u>目的・内容</u> 収集されたデータが、レジストリ保有者によりあらかじめ規定された手順に従って取扱われていること。また、情報源から収集されデータベースに入力されたデータが、一定の期間ごとに固定された上で保管されている。 <u>確認事項の例示</u> ・レジストリには機微情報が含まれるため、閲覧及び利用者への提供におけるデータの匿名化（仮名化）に関する方法 ・データクリーニングの手順（データクリーニングを行った結果、発生した疑義事項を情報源に確認する手順も含む） ・データの修正履歴を記録する手順 ・データをコード化する手順 ・データを固定する手順	・レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP） ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータベース（EDC等）の要件定義書
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 <u>目的・内容</u> コンピュータシステムを品質管理する方法は、個々のレジストリの目的等によって変わり得る。レジストリ保有者により、コンピュータシステムの構成に応じて下記の点について適切かつ効率的に行われている。 ・コンピュータシステムの導入又は更新時における、リスク評価に基づくコンピュータシステムバリ	・レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP） ・レジストリ構築に関わる主たる

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例
	デーションの実施 ・使用するコンピュータシステムの稼働状況の確認 ・コンピュータシステムの仕様及び運用方法による、電磁的記録の真正性・見読性・保存性の確立 なお、承認申請資料の根拠資料を電磁的記録として取り扱う際の留意事項である「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について (ER/ES 指針)」(平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知)」の別添も参考とする。	研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータベース (EDC 等) の要件定義書
9	解析用データセット又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定 <u>目的・内容</u> データの抽出及びデータセットの作成では、レジストリ保有者により、固定されたデータから利用するデータを適切に抽出する手順があらかじめ規定され、手順に従って実施されている。 なお、申請者となる企業がデータセットを受領し統計解析を行う場合は、データの抽出にあたり、あらかじめレジストリ保有者に統計解析計画書等を提示し、データセットの作成範囲について合意しておく。 また、レジストリ保有者が統計解析を行う場合、統計解析計画書等に定めるところにより、あらかじめ規定された手順及び計画に従って統計解析を実施する。	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/統計解析手順書・計画書 (SAP) ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータベースを使用する研究の研究計画書/統計解析手順書・計画書 (SAP)
10	品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程 <u>目的・内容</u> レジストリ保有者によりモニタリングが実施されている場合、あらかじめ手順が規定され、手順に従って実施されている。また、レジストリ保有者が、モニタリングの実施について、直接又は情報源を介して、レジストリにデータを提供している患者の同意を取得している。 なお、必要に応じ、手順に従って実施された記録等を、申請者となる企業が確認することがある。 実施手順については、「リスクに基づくモニタリングに関する基本的	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP) ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータベース (EDC

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例
	な考え方」(令和元年 7 月 5 日付け薬生薬審発 0705 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知) も参考となりえる。	等) の要件定義書 ・レジストリデータベースを使用する研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP)
11	品質保証に関する規程 <u>目的・内容</u> レジストリの構築目的や得られるデータの品質に応じ、組織体制の維持やデータの品質管理を行っていることを、レジストリ保有者が確認している。 なお、必要に応じ、手順に従って実施された記録等を、申請者となる企業が確認することがある。	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/監査手順書・計画書 ・レジストリデータベースを使用する研究の研究計画書/監査手順書・計画書
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 <u>目的・内容</u> レジストリデータを用いて承認申請資料を作成する場合、根拠資料をあらかじめ規定された手順に従って保存する。 なお、必要に応じ、手順に従って実施された記録等を、申請者となる企業が確認することがある。	・レジストリ保有者 (学会、研究会等) の運営規約 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書 ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程
13	構築・管理に関わる者等への教育訓練に関する規程 <u>目的・内容</u> コンピュータシステムを利用する者に対しては、コンピュータシステム全体、セキュリティの要件、レジストリ固有の取扱いに関する教育訓練が実施されている。また、データの記載者・入力者に対しては、あらかじめ規定された調査項目を適切に収集するための手順に関する教育訓練が実施されている。	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書 (DMP) ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程
14	*倫理的な配慮がなされていることの記録	・レジストリ保有者 (学会、研究会等) の運営規約

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例
	目的・内容 個人情報の保護についてはデータの品質管理方法の如何に関わらず、配慮すべき事項である。レジストリデータが承認申請に用いられる場合、レジストリ保有者から申請者へレジストリデータが提供されることになるため、患者の個人情報の保護に関する配慮が必要である。 個人情報の保護に関する法律その他適用される規制に従って、レジストリにデータを提供している患者の同意に関する要件及び手順が規定されている。同意が取得される場合は、必要な情報を記載した説明文書が作成されている。 また、第三者（モニタリングを実施するモニター、監査を実施する監査担当者、規制当局等）が情報源に保管されている原資料等の閲覧をする可能性がある場合は、必要に応じて当該説明文書にその旨が記載されている。	・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP） ・レジストリ構築に関わる主たる研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程 ・レジストリデータベース（EDC等）の要件定義書 ・レジストリデータを使用する研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）

*:「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) 別添に含まれない事項

参考文献

- 1) 柴田大朗, 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「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」 Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2019; 47 suppl 1: s9-s22.

<代替SOP等規定類の例>

研究課題名 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臨床研究 (MASTER KEY Project)

as of 2021/4/9

番号	レジストリの設計、運用に関する事項	組織規定		個別研究の文書											
		MASTER KEY Project共同研究規約	[文書番号 省略] EDCを利用したデータマネジメント	[文書番号 省略] EDCシステムのバリデーション	[文書番号 省略] EDCシステムのユーザの登録、変更	[文書番号 省略] EDCシステムのユーザの教育	[文書番号 省略] 中央モニタリング	[文書番号 省略] 記録類の保管	[文書番号 省略] 情報セキュリティ対策	[文書番号 省略] 電子記録	[文書番号 省略] コンピュータ化システムバリデーション	[文書番号 省略] クオリティマネジメントシステム (QMS)	[文書番号 省略] 情報セキュリティマニュアル	研究計画書	バリデーション計画書_1.0.0版
1	構築・管理に関する規程	●	●											●	
2	*患者レジストリにデータを入力するための基準・手順		●												
3	データクリーニングに関する基準・手順		●				●							●	●
4	コード化に関する基準・手順			注											
5	セキュリティに関する規程・手順					●			●						
6	データバックアップ及びリカバリに関する規程・手順				●			●							
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		●						●					●	
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			●						●					
9	解析用データセット又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定											●			
10	品質管理に関する計画・確認結果の報告に関する規程		●									●		●	●
11	品質保証に関する規程		●												
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		●					●							
13	構築・管理に関わる者等への教育訓練に関する規程		●			●									
14	*倫理的な配慮がなされていることの記録				●									●	

注：該当せず（コード化はレジストリ保有者では行わず、利用者の手順に従うため）