

特集 今後の医薬品医療機器開発のあり方

「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」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」班 信頼性分担保班^{*})

柴田 大朗 (責任著者: 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部)

はじめに: 患者レジストリデータの活用は実務上の課題に

近年のリアルワールドデータ (real world data: RWD) 活用の流れのなかで、医薬品等の新規医療技術の評価を目的として、治験・臨床試験で得られる従来のデータを補うデータ、あるいは代替するデータとして RWD を活用することを目指して、産官学でさまざまな取り組みが始められている。医学的・科学的な知見を得る研究への活用にとどまらず、薬事承認申請や再審査申請等への活用を念頭に、国内外で検討が進められている状況にある。

わが国では、2018 年 2 月に発出された「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」(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)¹⁾によって薬事目的の利用のうちの一部に対し厚生労働省の見解が提示され、RWD の薬事目的での活用が具体化することとなった。また、すでに薬事承認を取得している医薬品で、患者レジストリではないもののヒストリカルコントロールを用いた外部対照試験のデータが承認申請資料に含まれ考察が行われているケースもある^{2~5)}。また、学会の登録システム (日本造血幹細胞移植学会のドナー登録制度) や研究機関の登録システム (国立がん研究センターがんゲノム情報管理センターのレポジトリ) の存在を前提に薬事承認の妥当性や薬事承認の範囲の議論がなされる・市販後調査を不要とする判断がなされるケースなどもある^{6~8)}。加えて医療機器の領域では国内外で患者レジストリの活用が進

んできている⁹⁾。さらに、2018 年に開催された独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の「第 5 回データサイエンスラウンドテーブル会議」¹⁰⁾では、疾患レジストリの利活用がテーマとして取りあげられるなど、実務面での取り組みもなされている。すなわち、患者レジストリデータ/RWD の活用は将来の潜在的な課題ではなく、すでに現在の実務上の課題となっている。

関連する施策面での国内外の動向

関連する施策面での動向としては、海外に目を向けると、米国では 2016 年に 21st Century Cures Act が成立し real world evidence の薬事目的での活用がうたわれ、FDA が 2017 年 7 月に “Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices”¹¹⁾、2018 年 7 月に “Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations”¹²⁾を、2018 年 12 月には “Framework for FDA’s Real-World Evidence Program”¹³⁾を発出している。欧州においても EMA による取り組みが進んでおり¹⁴⁾、今後関連するテーマについての議論が加速すると予想される。

わが国では、厚生労働省により、2015 年から国立高度専門医療研究センター等の疾患レジストリを活用した臨床開発インフラ整備を目的としたクリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) が開始され、厚生労働科学研究費補助金による「国立高度専門医療研究センター (ナショナルセンター) 等において構築する疾患登録シス

A Background of “Proposal on Assuring the Reliability of Patient Registry Data for Use in Application Dossiers of Pharmaceuticals and Medical Devices”

Research team for AMED Research on the Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices: Utilization of real world evidence using patient registry data to support regulatory decision-making.

Corresponding author: Taro Shibata: Biostatistics Division, Center for Research Administration and Support, National Cancer Center.

テム（患者レジストリ）を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究」（研究代表者：武田伸一先生）による論点整理が行われている。その後、日本再興戦略2016では、日本発の優れた医薬品・医療機器等の開発・事業化、グローバル市場獲得・国際貢献を目指すためのひとつの方策として、CINの構築・推進等によるイノベーション推進が取りあげられ、効率的な臨床開発の環境整備を進めるとの方針が掲げられている。

また、2016年度以降、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援を受け、CIN関連研究班として、「産学連携全国がんゲノムスクリーニング（SCRUM-Japan）を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築」（研究開発代表者：大津敦先生）、「脳神経外科学会データベースを用いた医療機器開発のためのコンソーシアムの運用と実用化に関する研究」（研究開発代表者：嘉山孝正先生）、「筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発」（研究開発代表者：祖父江元先生）、「難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム（患者レジストリ）の構築」（研究開発代表者：中村治雅先生）といった患者レジストリ構築を目指す研究班に加え、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」（研究開発代表者：武田伸一先生）、医薬品等規制調和・評価研究事業「患者レジストリーデータを活用した臨床開発効率化のための新たな臨床研究デザインの開発」（研究開発代表者：林邦彦先生、以下、AMED林班）、「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」（研究開発代表者：國土典宏先生）の患者レジストリに共通する基盤的な研究を行ういわゆる「横申班」の活動が始まった。

AMED 林班の活動

このうち、AMED林班では、希少疾患等の通常の開発が困難な領域で、RWD、特に、患者レジストリ・疾患レジストリデータを薬事目的で使用する場合、すなわち医薬品や医療機器等の承認取得のためのデータとして活用する場合に留意すべき、データの信頼性を担保するための方策・論点について検討し提言として文書化する取り組みを進めてきた。提言を取りまとめる過程で、2017年8月にはシンポジウム「患者レジストリを薬事制度下で活用するためのデータの信頼性の考え方」をAMED林班・PMDAで共催し、その時点での考え方をまとめた「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基本的考え方（案）」を紹介し、産官学の方々からご意見を伺った。

データの信頼性については、前述ならびに本研究班の取り組み以外にもさまざまな活動がなされており、いくつかの文書等が公開されている。海外においてはInternational Medical Device Regulators Forum（IMDRF）の“Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making”^{15~17)}等が公開されており、国内では日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会のタスクフォースによる「RWD：「データの質」に関する考察」が関連する情報の全体像を把握するうえで有益である¹⁸⁾。また、製薬業界でのRWD活用に関する取り組みの現状についても報告がなされている¹⁹⁾。

本研究班ではこれらを踏まえつつも、患者レジストリの信頼性を担保するために、主として、患者レジストリ保有者ならびに当該レジストリを薬事申請等に活用する製薬企業等がそれぞれどのような役割を担うことになるのか、および、薬事承認申請等のコンテキストで課題となりうる論点を取りあげ、総論としての方向性を提示するかたちで提言をまとめた。なお、本提言作成の過程で、2018年に前述の通知「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」¹⁾が発出されており、本研究班の提言のうち一部はこの通知と統合され、重複部分については整合性をとっている。また、その後「医療機器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」²⁰⁾が発出されている。

信頼性担保に関する AMED 林班の提言

本提言の章構成は、1. 目的、2. 適用対象、3. データの信頼性の考え方、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）、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担保するために必要となる事項）、6. 用語の定義となっている。

データの信頼性を担保するためには、①患者レジストリ保有者と、②医薬品等の製造販売承認申請等を行う者（申請者）とがそれぞれの立場で対応すべきことがあり、それらを、(a) 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）、(b) 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), (c) 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)に切り分けて検討した。ただし, 薬事目的での利用を目指した場合の信頼性の基準にあたるものを一律に定めることは困難であり, あくまで検討すべき事項の提示が主となっていることについてはご理解いただきたい。この点に関しては, PMDAにおいて今後蓄積していく相談事例等が, 類型化され対外的に公表されることを期待したい。

なお, 本提言は, 研究班の成果に基づくものでありAMED 林班・信頼性分担班の関係者が所属する組織の見解を示すものではない。また, 本提言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まだ残っており, 場合によっては具体的に手順を詰めていく過程で現在の書きぶりを改めなければならない点が出てくる可能性もある。しかしながら, 今後の議論を進めていくための「たたき台」として活用していただければ幸いである。

【謝 辞】

本提言作成の過程で貴重なご意見・ご助言をいただいた産業界の皆様, 厚生労働省・PMDA・AMED 関係者の皆様, アカデミアの皆様, 川上浩司先生(京都大学大学院医学研究科 教授), 久保田潔先生(特定非営利活動法人日本医薬品安全性研究ユニット 理事長), 佐藤俊哉先生(京都大学大学院医学研究科 教授)に心より御礼申し上げます。なお, 本提言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研究班にあります。

*本研究は, AMED の課題番号 JP18mk0101068 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」班(平成 28 (2016) 年度~平成 30 (2018) 年度)の成果である。本提言の取りまとめは主として信頼性分担班が担当し, その関係者は以下のとおりである。

林 邦彦 AMED 林班 研究開発代表者, 国立大学法人群馬大学
柴田 大朗 AMED 林班 信頼性分担班代表, 国立研究開発法人国立がん研究センター
布施 望 AMED 大津班^{a)}, 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
飯原 弘二 AMED 嘉山班^{b)}, 一般社団法人日本脳神経外科学会, 国立大学法人九州大学
大畑 建治 AMED 嘉山班^{b)}, 一般社団法人日本脳神経外科学会, 公立大学法人大阪市立大学
祖父江 元 AMED 祖父江班^{c)}, 国立大学法人名古屋大学
熱田 直樹 AMED 祖父江班^{c)}, 国立大学法人名古屋大学医学部附属病院
中村 治雅 AMED 中村班^{d)}, 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
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

中村 悟 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
長崎 政幸 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
東 雄一郎 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
野村 尚吾 国立研究開発法人国立がん研究センター
若林 将史 国立研究開発法人国立がん研究センター
山本 晴子 国立研究開発法人国立循環器病研究センター
渡邊 琢也 国立研究開発法人国立循環器病研究センター
平川 晃弘 国立大学法人東京大学
浅尾 高行 国立大学法人群馬大学
井手野由季 国立大学法人群馬大学

- a)AMED 大津班「産学連携全国がんゲノムスクリーニング(SCRUM-Japan)を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築」(JP16lk0201056)
- b)AMED 嘉山班「脳神経外科学会データベースを用いた医療機器開発のためのコンソーシアムの運用と実用化に関する研究」(JP16hk0102037)
- c)AMED 祖父江班「筋萎縮性側索硬化症患者の疾患登録システムの研究開発」(JP16lk0201057)
- d)AMED 中村班「難病, 希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進を目指した疾患登録システム(患者レジストリ)の構築」(JP16lk0201058)

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知, 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, 2018/2/21. [https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf]
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, タクロリムス水和物審査報告書, 2013/5/17. [http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300087/800126000_20500AMZ00157000_A100_2.pdf]
- 3) 本多基子, 規制当局からみた治療法開発におけるレジストリーへの期待, 第 3 回希少疾患登録ワークショップ, 東京, 2015/7. [https://www.pmda.go.jp/files/000207039.pdf]
- 4) 佐久嶋研, 難病・希少疾病治療薬の薬事承認における現状と課題, 文部科学省「未来医療研究人材養成拠点形成事業」臨床発実用化マネジメント人材養成拠点 第 4 回シンポジウム, 東京, 2015/10/29. [https://www.pmda.go.jp/files/000216772.pdf]
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 「第 5 回 データサイエンスラウンドテーブル会議」資料. [https://www.pmda.go.jp/files/000223846.pdf]
- 6) フィルグラスチム(遺伝子組み換え) 審査報告書, 衛研発第 2083 号, 2000/1/27. [http://www.pmda.go.jp/drugs/2000/g000308/20repo01.pdf]
- 7) 遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用)体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用) 審査報告書, 2018/11/19. [https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190123001/450045000_23000BZX00403_A100_1.pdf]
- 8) 遺伝子変異解析セット(がんゲノムプロファイリング検査用) 審査報告書, 2018/11/19. [https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190122001/480585000_23000BZX00398000_A100.pdf]
- 9) 石井健介, レジストリーデータの活用—医療機器審査の立場か

- らー, 整形・災害外科 2018; 61 (4): 413-8.
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構, 「第5回 データサイエンスラウンドテーブル会議」, 2018/2/27.
[<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0074.html>]
- 11) U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices, 2017.
[<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>]
- 12) U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations, 2018.
[<https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm501068.pdf>]
- 13) U. S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program, 2018.
[<https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf>]
- 14) European Medicines Agency. Patient registries
[<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>]
- 15) International Medical Device Regulators Forum, Patient Registries Working Group. Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making, 2018.
[<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-180327-usability-tools-n46.pdf>]
- 16) International Medical Device Regulators Forum, Patient Registries Working Group. Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools, 2016.
[<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf>]
- 17) International Medical Device Regulators Forum, Patient Registries Working Group. Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data, 2017.
[<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-methodological-principles.pdf>]
- 18) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会, 2015 年度タスクフォース 3 「Real World Data の活用」, RWD: 「データの質」に関する考察, 2016.
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd_quality.pdf]
- 19) 兼山達也, 阪口元伸, 中島章博, 青木事成, 白ヶ澤智生, 丹羽新平, 松下泰之, 宮崎真, 吉永卓成, 木村友美. リアルワールドデータ (RWD) の活用と課題—製薬業界での取り組み. レギュラトリーサイエンス学会誌 2017; 7 (3): 225-36.
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/rsmp/7/3/7_225/_pdf/-char/ja]
- 20) 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知, 医療機器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 1219 第 4 号, 2018/12/19.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000223003.pdf>]