

第6回 日本医療研究開発機構  
レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム

# 医療イノベーションの 推進における リアル・ワールド・エビデンスへの期待

－レギュラトリーサイエンスからみた現状と今後の課題－

令和3年 **2月8日** (月) 13:00-17:50

オンライン(ライブ配信)

抄録集



国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

第6回 日本医療研究開発機構  
レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム  
抄録集

目次

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
プログラムスーパーバイザー、プログラムオフィサーのご紹介 ..... 4  
はじめに ..... 5  
プログラム ..... 6

【第一部】基調講演及び招待講演

『新しい手法を用いた臨床開発へのPMDAの考え方』

藤原 康弘

医薬品医療機器総合機構 理事長 ..... 9

『クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)拠点事業とRWEへの展望』

國土 典宏

国立国際医療研究センター 理事長 ..... 33

【第二部】医薬品等規制調和・評価研究事業 研究事例

『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』

柴田 大朗

国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長 ..... 69

『リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等と

その国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究』

中村 治雅

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター

臨床研究支援部長 ..... 83

『アカデミアによる医療情報データベースMID-NET利活用に関する研究』

山中 竹春

横浜市立大学 学長補佐・医学部臨床統計学教室 教授 ..... 100

### 【第三部】パネルディスカッション

#### 『医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス』

—多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題—

佐瀬 一洋

順天堂大学 大学院医学研究科 臨床薬理学 教授 .....111

#### 『承認申請でのRWD活用への期待』

—製薬企業の立場から—

石井 学

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会

タスクフォース1 リーダー .....130

—統計学的観点から見た留意点—

山本 英晴

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 部会長 .....136

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業  
プログラムスーパーバイザー、プログラムオフィサーのご紹介

<プログラムスーパーバイザー(PS)>

担当する事業の目的及び課題を把握し、事業の運営を行う。

○奥田 晴宏

医薬品医療機器レギュトリーサイエンス財団 会長

<プログラムオフィサー(PO)>

PSを補佐して事業運営実務を行う。

○片倉 健男

国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員

○佐瀬 一洋

学校法人順天堂大学 大学院医学研究科 臨床薬理学 教授

○松山 晃文

大阪はびきの医療センター 次世代創薬創生センター センター長

○矢守 隆夫

学校法人帝京大学 臨床研究センター 教授

(五十音順)



## はじめに



国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
医薬品等規制調和・評価研究事業  
プログラム・スーパーバイザー

奥田 晴宏

ゲノム編集技術などの生命科学の急激な進歩に伴い、疾患の発症メカニズムが分子レベルで解明されています。最新の分子レベルの知見を背景に遺伝子医療製品など新規モダリティも次々に生み出されてきており、希少疾病を対象とする医薬品等の開発も進められております。

一方で医薬品等を上市するには、臨床試験に基づく有効性及び安全性に関する評価が必要です。二重盲検ランダム化比較試験が最も信頼性のある試験法として実施されており、大きな成果を上げてきたものの、患者数の少ない疾患に関する医薬品等の開発が困難、承認後の実臨床での使用状況を必ずしも反映し得ない等の限界も指摘されているところであり、補完する新たな評価法の確立が望まれているところです<sup>1)</sup>。

近年、データサイエンスの進歩を背景にリアルワールドデータ(RWD)を活用しリアルワールドエビデンス(RWE)を構築するための方法論が国内外で開発されつつあり、新たな臨床評価法として期待を集めているところです。例えば、国内ではクリニカル・イノベーション・ネットワークプロジェクトやMIDNET事業などが実施されています。

医薬品等規制調和・評価研究事業は、毎年レギュラトリーサイエンス(RS)に関連したシンポジウムを実施しておりますが、今年は「医療イノベーションの推進におけるリアルワールドエビデンスへの期待」をテーマとし、シンポジウムを企画いたしました。第一部では医薬品医療機器総合機構 藤原理事長から「新しい手法を用いた臨床開発へのPMDAの考え方」を、国立国際医療研究センター 國土理事長から「クリニカル・イノベーション・ネットワーク拠点事業とRWEへの展望」に関して講演をいただくとともに、第二部では本事業の研究事例として、3人の研究者から研究成果をご発表いただきます。

日本の医薬品開発を促進するためにも、RS研究にかかわる方々に多数ご参加いただき、活発なご議論を賜り、本分野の知識を共有していただければ幸いです。

1) 厚生労働省医薬生活衛生局 2020年12月21日 「承認申請等におけるレジストリ活用に関する基本的考え方について(案)」

## 第6回 日本医療研究開発機構レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム

医療イノベーションの推進におけるリアル・ワールド・エビデンスへの期待  
- レギュラトリーサイエンスからみた現状と今後の課題 -

### プログラム

【日時】令和3年2月8日(月) 13:00 - 17:50

【場所】オンライン(ライブ配信)

【開会の挨拶】 13:00 - 13:10

日本医療研究開発機構 理事長

三島 良直

【第一部】基調講演及び招待講演 13:10 - 14:40 (講演40分、質疑応答5分)

座長:AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムスーパーバイザー

奥田 晴宏

13:10 - 13:55

演題:『新しい手法を用いた臨床開発へのPMDAの考え方』

講演者:医薬品医療機器総合機構 理事長

藤原 康弘

13:55 - 14:40

演題:『クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)拠点事業とRWEへの展望』

講演者:国立国際医療研究センター 理事長

國土 典宏

【第二部】医薬品等規制調和・評価研究事業 研究事例 14:50- 16:20 (講演25分、質疑応答5分)

『RWEのレギュラトリーサイエンスの現状と今後への課題』

座長:AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

佐瀬 一洋

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

矢守 隆夫

14:50 - 15:20

演題:『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』

講演者:国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長

柴田 大朗

15:20 - 15:50

演題:『リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等と

その国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究』

講演者:国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター

臨床研究支援部長

中村 治雅

15:50 - 16:20

演題:『アカデミアによる医療情報データベースMID-NET利活用に関する研究』

講演者:横浜市立大学 学長補佐・医学部臨床統計学教室 教授

山中 竹春

**【第三部】パネルディスカッション 16:35 - 17:50**

座長:AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムスーパーバイザー 奥田 晴宏  
AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー 佐瀬 一洋

16:35 - 16:45

演題:『医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス』  
—多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題—

講演者:順天堂大学 大学院医学研究科 臨床薬理学 教授 佐瀬 一洋

16:45 - 17:05

演題:『承認申請でのRWD活用への期待』

講演者:日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

—製薬企業の立場から— 臨床評価部会 タスクフォース1 リーダー 石井 学  
—統計学的観点から見た留意点— データサイエンス部会 部会長 山本 英晴

17:05 - 17:50

パネリスト:国立国際医療研究センター 理事長 國土 典宏  
国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長 柴田 大朗  
国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター  
臨床研究支援部長 中村 治雅  
横浜市立大学 学長補佐・医学部臨床統計学教室 教授 山中 竹春  
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
臨床評価部会 タスクフォース1 リーダー 石井 学  
データサイエンス部会 部会長 山本 英晴

## 【第一部】

### 基調講演及び招待講演

座長：奥田 晴宏

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムスーパーバイザー

# 新しい手法を用いた臨床開発へのPMDAの考え方

藤原 康弘

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 理事長

## 【要旨】

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)は、医薬品等の健康被害救済、承認審査、安全対策を主要業務として2004年に発足した機関である。発足当時の薬事行政は「ドラッグ・ラグ」等、様々な課題を抱えていたが、組織の強化等の対応を図り、今では欧米の規制当局と肩を並べるまでに成長を遂げ、世界トップレベルの審査期間を堅持している。本年度から第四期中期計画に基づく業務を開始したところであり、安全性の確保に十分に留意しながら最新の科学技術の成果を踏まえた新しい開発手法に果敢にチャレンジしていきたい。

特に医薬品等の開発においては、リアルワールドデータの利活用を試みる動きが国際的に活発化している。このような背景を受け、我が国においてもレジストリを活用した臨床開発の整備を目的とした取組みである臨床・イノベーション・ネットワーク(CIN)の構築や、レジストリを活用した再審査申請などに関する省令、通知が発出・施行される等の施策が講じられている。PMDAにおいても、第四期中期計画に基づき、臨床研究の成果やレジストリデータ等のリアルワールドデータを申請資料や革新的医薬品の早期実用化へ活用するための対応等を検討しているところである。さらに、ヘルスケア分野のデジタルテクノロジーの進展は著しく、多様なソリューションが登場しつつあることから、デジタルヘルス技術等の新しい手法を用いた医薬品開発も期待されている。

本講演では、リアルワールドデータの利活用に向けたPMDAの近年の取り組みを紹介するとともに、デジタルヘルス技術等の活用を視野に入れた臨床開発に対して今後どのように対応していくのか、PMDAの立場から考えてみたい。

## 【略歴】

- 1984年 広島大卒。呉共済病院研修医。  
国立がんセンター病院内科レジデント、同研究所薬効試験部研究員を経て
  - 1992年 広島大学病院総合診療部助手。その後、メーランド大等で臨床薬理学、第I相試験を研鑽。1997年から国立衛研・医薬品医療機器審査センターで新薬承認審査に従事。
  - 2002年 国立がんセンター中央病院へ戻り、
  - 2007年 臨床検査部長
  - 2008年 臨床試験・治療開発部長
  - 2010年 副院長(経営担当)、乳腺科・腫瘍内科長
  - 2012年 センター執行役員 企画戦略局長
  - 2015年 中央病院副院長(研究担当)併任
  - 2019年4月～ 現職
- 
- 2011～13年 内閣官房 医療イノベーション推進室(現 健康医療戦略室) 次長  
日本臨床腫瘍学会理事(2019年学術集会 会長)  
日本呼吸器学会 呼吸器専門医



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

# 新しい手法を用いた臨床開発への PMDAの考え方

2021年2月8日  
(独)医薬品医療機器総合機構  
理事長 藤原 康弘

第6回 日本医療研究開発機構  
レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

## 医薬品医療機器等行政をめぐる現状・課題と対応

- 《施策の基本理念》
- 優れた医薬品、医療機器等の安全・迅速・効率的な提供
  - 住み慣れた地域で安心して医薬品を使用できる環境整備

	開発から市販後までの規制の合理化	薬剤師・薬局のあり方見直し	過去の違法行為等への対応
現状	<p>▶ 審査の迅速化（審査ラグはほぼ解消）</p> <p>※ 審査ラグ：承認済の新薬における日本での総審査期間（中央値）の差</p> <p>▶ 環境変化 技術進展 → 革新的医薬品等の早期実用化 グローバル化の進展 → 企業が有利な開発拠点を選択</p> <p>▶ 医療上の必要性が高いにもかかわらず、開発が進みにくい医薬品等の存在</p>	<p>▶ 地域医療における薬物療法の重要性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>高齢化の進展による多剤投与とその副作用の懸念の高まり</li> <li>・外来で治療を受けるがん患者の増加</li> </ul> <p>▶ 医薬分業の効果を患者が実感できていないという指摘</p>	<p>▶ 違法行為等の発生</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・承認書と異なる製造方法による医薬品の製造販売事案</li> <li>・虚偽・誇大広告事案</li> <li>・医療用医薬品の偽造品の流通事案</li> <li>・虚偽の申請により受けた薬監証明に基づく未承認医療機器の輸入事案</li> <li>・同一開設者の開設する薬局間における処方箋の付け替え事案</li> </ul>
課題	<p>▶ 必要な医薬品等への患者アクセスの一層の迅速化</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・予見可能性・効率性・国際整合性が高く、合理的な制度構築</li> <li>・安全対策の充実・合理化</li> </ul>	<p>▶ 在宅で患者を支える薬剤師・薬局の機能の強化</p> <p>▶ 薬局と医療提供施設等との情報共有・連携強化</p> <p>▶ 患者が自分に適した薬局を選ぶための仕組み</p>	<p>▶ 再発防止策の整備・実施</p>
主な対策（改正法案概要）	<p>▶ 予見可能性等の高い合理的な承認制度の導入</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「先駆け審査指定制度」「条件付き早期承認制度」の法制化、開発を促進する必要性が高い小児の用法用量設定等に対する優先審査等</li> <li>・AI等、継続的な性能改善に適切に対応するための新たな医療機器承認制度の導入</li> </ul> <p>▶ 安全対策の充実・合理化</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・添付文書の電子的提供を原則化</li> <li>・医薬品等のバーコード表示の義務づけ</li> </ul>	<p>▶ 薬剤師・薬局機能の強化 — 対人業務の充実 —</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤師に対し、必要に応じ、調剤した後の服薬状況の把握・服薬指導を義務づけ</li> <li>・服薬状況に関する情報を他医療提供機関に提供（努力義務）</li> </ul> <p>▶ 特定の機能を有する薬局の認定・表示制度の導入</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・地域連携薬局：地域包括ケアシステムの一員として、住み慣れた地域での患者の服薬等を支援する薬局</li> <li>・専門医療機関連携薬局：がん等の治療を行う専門医療機関と連携し、専門的な薬学管理を行う薬局</li> </ul>	<p>▶ 許可等業者に対する法令遵守体制の整備等の義務づけ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・虚偽・誇大広告による医薬品等の販売に対する課徴金制度の創設</li> <li>・薬監証明制度の法制化及び取締りの強化</li> </ul>

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.



# 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等の一部を改正する法律(令和元年法律第63号)の概要

## 改正の趣旨

国民のニーズに応える優れた医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するとともに、住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができる環境を整備するため、制度の見直しを行う。

## 改正の概要

※ 赤字部分が令和2年9月1日施行。

### 1. 医薬品、医療機器等をより安全・迅速・効率的に提供するための開発から市販後までの制度改善

- (1) 「先駆け審査指定制度<sup>※</sup>」の法制化、小児の用法用量設定といった特定用途医薬品等への優先審査等  
※先駆け審査指定制度 … 世界に先駆けて開発され早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、優先審査等の対象とする仕組み
- (2) 「条件付き早期承認制度<sup>※</sup>」の法制化  
※条件付き早期承認制度 … 患者数が少ない等により治験に長期間を要する医薬品等を、一定の有効性・安全性を前提に、条件付きで早期に承認する仕組み
- (3) 最終的な製品の有効性、安全性に影響を及ぼさない医薬品等の製造方法等の変更について、事前に厚生労働大臣が確認した計画に沿って変更する場合に、承認制から届出制に見直し
- (4) 継続的な改善・改良が行われる医療機器の特性やA1等による技術革新等に適切に対応する医療機器の承認制度の導入 ※医薬品及び再生医療等製品については令和3年8月1日施行
- (5) 適正使用の最新情報を医療現場に速やかに提供するため、添付文書の電子的な方法による提供の原則化
- (6) トレーサビリティ向上のため、医薬品等の包装等へのバーコード等の表示の義務付け 等

### 2. 住み慣れた地域で患者が安心して医薬品を使うことができるようにするための薬剤師・薬局のあり方の見直し

- (1) 薬剤師が、調剤制に限らず、必要に応じて患者の薬剤の使用状況の把握や服薬指導を行う義務 } を法制化  
薬局薬剤師が、患者の薬剤の使用に関する情報を他医療提供施設の医師等に提供する努力義務 }
- (2) 患者自身が自分に適した薬局を選択できるよう、機能別の薬局<sup>※</sup>の知事認定制度（名称独占）を導入  
※の入院時や在宅医療に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（地域連携薬局）  
※がん等の専門的な薬学管理に他医療提供施設と連携して対応できる薬局（専門医療機関連携薬局）
- (3) 服薬指導について、対面義務の例外として、一定のルールの下で、テレビ電話等による服薬指導を規定 等

### 3. 信頼確保のための法令遵守体制等の整備

- (1) 許可業者に対する法令遵守体制の整備（業務監督体制の整備、経営陣と現場責任者の責任の明確化等）の義務付け
- (2) 虚偽・誇大広告による医薬品等の販売に対する課徴金制度の創設
- (3) 国内未承認の医薬品等の輸入に係る確認制度（薬監証明制度）の法制化、麻薬取締官等による捜査対象化
- (4) 医薬品として用いる覚醒剤原料について、医薬品として用いる麻薬と同様、自己の治療目的の携行輸入等の許可制度を導入 等

### 4. その他

- (1) 医薬品等の安全性の確保や危害の発生防止等に関する施策の実施状況を評価・監視する医薬品等行政評価・監視委員会の設置
- (2) 科学技術の発展等を踏まえた採血の制限の緩和 等

## 施行期日

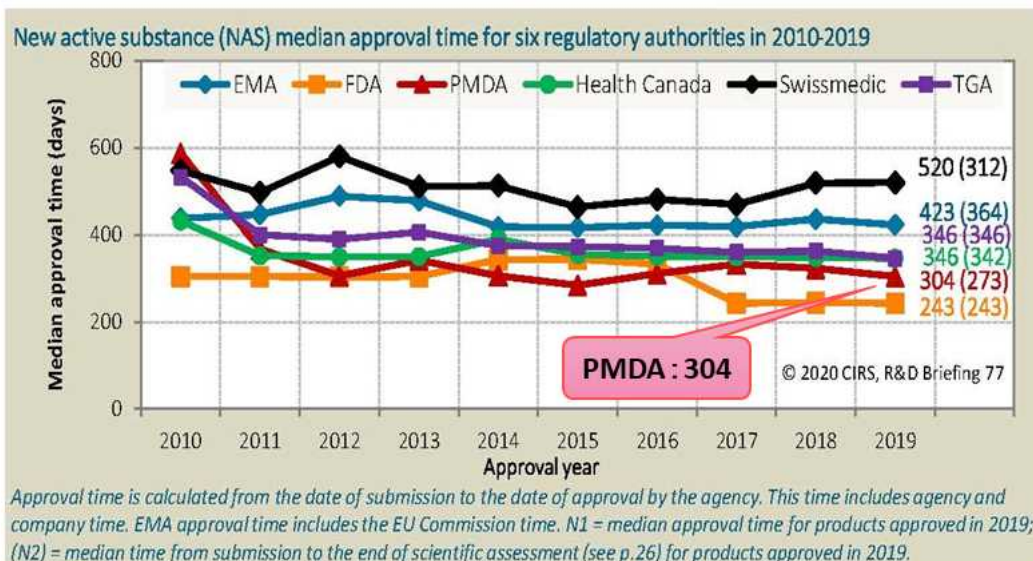
令和2年9月1日（ただし、1.(3)のうち医薬品及び再生医療等製品について、1.(5)、2.(2)及び3.(1)(2)については令和3年8月1日、1.(6)については令和4年12月1日、3.(4)については令和2年4月1日）

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

3

# 2010-2019年における新有効成分の審査期間(中央値)の比較

New active substance (NAS) median approval time for six regulatory authorities in 2010-2019



PMDAは2011年から世界最速レベルの審査期間を堅持

2014~2016年には、3年連続で、PMDAが新有効成分の審査期間(中央値)世界最速を達成

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

※審査担当組織の審査期間を括弧内に記す。

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), 2020, R&D Briefing 77

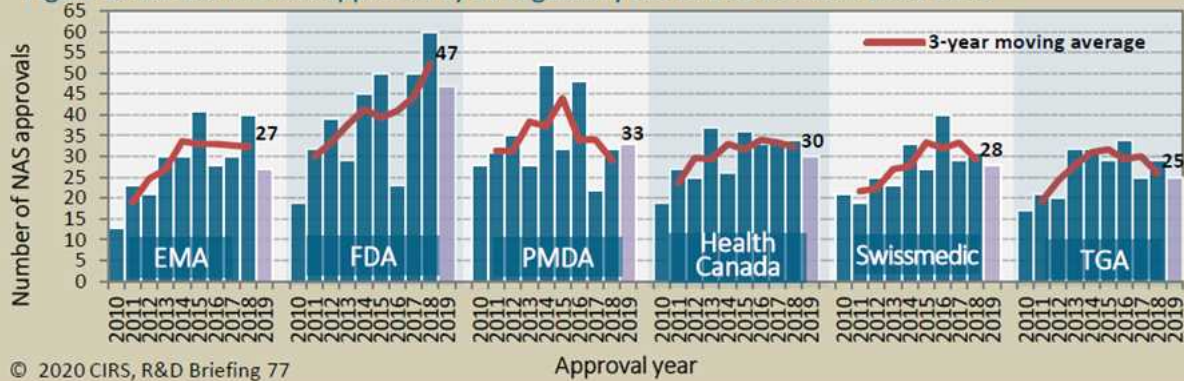
4



## (参考)2010-2019年における新有効成分の承認数の比較

Number of NASs approved by six regulatory authorities in 2010-2019

Figure 1: Number of NASs approved by six regulatory authorities between 2010-2019



© 2020 CIRS, R&D Briefing 77

In 2019, FDA (CDER and CBER combined) approved the highest number of NASs (47).

The overall number of NASs approved by the six agencies has generally increased over the decade, but has flattened for the past 5 years, except for FDA, which has continued to increase.

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), 2020, R&D Briefing 77

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

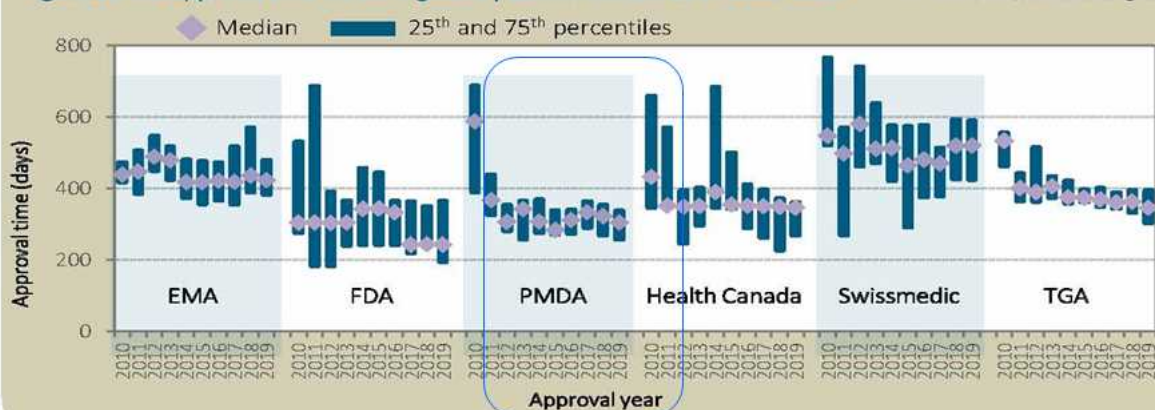
5

## 2010-2019年における新有効成分の審査期間(25-75%タイル値)の比較

NAS approval time for six regulatory authorities in 2010-2019

Figure 2: NAS approval time for six regulatory authorities between 2010-2019

© 2020 CIRS, R&D Briefing 77



Approval time is calculated from the date of submission to the date of approval by the agency. This time includes agency and company time. EMA approval time includes the EU Commission time.

In 2019, FDA had the shortest median approval time (243 days), which is likely to be due to the wide use of FRPs. This was followed by PMDA (304 days), Health Canada (346 days), TGA (346 days), EMA (423 days) and Swissmedic(520 days)

**2011年以降、PMDAの審査期間は25%タイル値と75%タイル値に大きな差がなく、予見性をもった審査を継続**  
**第四期中期目標期間では、審査の「質」の向上にも注力**

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

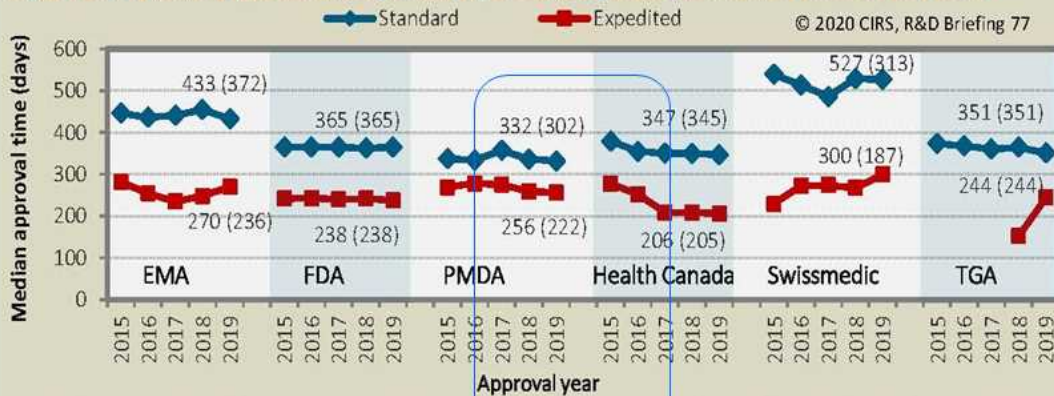
Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), 2020, R&D Briefing 77

6

## 2015-2019年における新有効成分の通常品目と優先審査品目の審査期間の比較

NAS median approval time by review type for six regulatory authorities in 2015-2019

Figure 4: NAS median approval time by review type for six regulatory authorities between 2015-2019



'Expedited review' refers to EMA 'Accelerated Assessment', Swissmedic 'Fast Track' and FDA/PMDA/Health Canada/TGA 'Priority Review'. TGA introduced an expedited (priority) review programme in 2017. Approval time is calculated from the date of submission to the date of approval by the agency. This time includes agency and company time. EMA approval time includes the EU Commission time. N1 = overall approval time for 2019; (N2) = time from submission until the end of scientific assessment for 2019.

**通常品目の審査期間は2018年、2019年では日本が世界最速であり、優先審査品目においても世界最速レベル**

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

※審査担当組織の審査期間を括弧内に記す。

Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS), 2020, R&D Briefing 77

7

## 新薬実用化に向けた課題

CORRESPONDENCE

### Regulatory Review of New Therapeutic Agents

**TO THE EDITOR:** We would like to comment on the letter about regulatory review and approval by Downing and colleagues (April 6 issue).<sup>1</sup> Japan has the largest drug market among countries with universal health care coverage. The Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) of the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan is one of the three founding regulatory members of the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

The Japanese government pledged to shorten the time for marketing approval of new drugs and has achieved this goal, leading to a "drug lag" in which these agents have reached markets in Japan before they have reached markets elsewhere.<sup>2</sup> The median review time for all 213 new molecular entity drugs between 2011 and 2015 was 10.6 months (322 days). Under a standard review program, the median review time for 128 new molecular entities was 11.8 months (358 days). For 57 new molecular entities with the orphan-drug designation (for agents that are automatically under priority review), the median review time was 9.0 months (274 days), and for 19 new molecular entities that do not have the orphan-drug designation, the median time under priority review was 8.9 months (271 days).<sup>3</sup> The PMDA performed these review activities with 862 full-time staff.

Yasuhiro Fujiwara, M.D., Ph.D.  
National Cancer Center  
Tokyo, Japan  
yfujiwa@ncc.go.jp

Shunsuke Ono, Ph.D.  
University of Tokyo Graduate School of Pharmaceutical Sciences  
Tokyo, Japan

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

**THE AUTHORS REPLY:** Fujiwara and Ono describe regulatory review times for drugs approved by Japan's regulator, the PMDA. Although the PMDA appears to be conducting regulatory reviews promptly, research suggests that from 2008 through 2014, only 5% of new therapeutic agents were submitted to the PMDA before submission to the U.S. Food and Drug Administration or the European Medicines Agency.<sup>4</sup> This low submission rate may have allowed the PMDA, when making its evaluation, to leverage regulatory experience with regard to these new therapeutic agents that were first considered in the United States and Europe.

The PMDA places particular emphasis on data collected from the Japanese population, so delayed submission to this agency probably reflects the need to ensure that a sufficient number of Japanese patients are included in the clinical evaluation programs, which can entail additional clinical trials.<sup>5</sup> Nonetheless, the PMDA has made remarkable progress in accelerating the speed of its regulatory review process,<sup>1</sup> and these new data suggest that the review times of the PMDA are similar to those of other leading drug regulators.

Nicholas S. Downing, M.D.  
Brigham and Women's Hospital  
Boston, MA

Audrey D. Zhang, A.B.  
New York University School of Medicine  
New York, NY

Joseph S. Ross, M.D., M.H.S.  
Yale School of Medicine  
New Haven, CT  
joseph.ross@yale.edu

Since publication of their letter, the authors report no further potential conflict of interest.

**PMDAの審査は早くはなったが、**

**国際誕生日を与えるような承認審査はまだまだ。**

**経済的な理由に関わらず、日本で最初に承認申請を行ってもらえるよう取り組んでいく。**

Fujiwara Y and Ono S. N Engl J Med 376: 2598, 2017

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

8



## Emerging Issuesへの対応

- ① 市販後安全性監視
- ② フレキシブルな規制
- ③ リモート調査
- ④ リアルワールドデータ(RWD)
- ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
- ⑥ Pragmatic Trials

## Emerging Issuesへの対応



## 安全性情報の収集と速やかな共有



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

訪問者別メニュー  
おすすめコンテンツのご案内  
製品種類別メニューに切替

一般の方向け 医療従事者向け アカデミア向け 企業向け

**PMDAにおける新型コロナウイルス感染症対策に係る活動について**  
関連製品の承認情報や安全性情報等についてはこちらをご覧ください

承認審査関連業務 安全対策業務 健康被害救済業務

一般名	販売名	製造販売業者	添付文書等	承認日
レムデシビル	ペクルリー点滴静注液100mg 同点滴静注用100mg	ギリアド・サイエンシズ株式会社	添付文書 留意事項通知 特別承認に係る報告書 正誤表 製造販売後の副作用の発現状況	2020年5月7日 (医薬品医療機器法第14条の3に基づく特例承認)

※リンク先はギリアド・サイエンシズ株式会社の提供する情報サイト(副作用・安全性情報・RMP)をご参照ください。なお、当該情報サイトの掲載内容に関するお問い合わせ等については、製造販売業者へお願いします。

一般名	販売名	製造販売業者	添付文書等*	承認日
汎用人工呼吸器	NKV-550シリーズ人工呼吸器	日本光電工業株式会社	添付文書	2020年4月24日

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

12

## 緊急開発製品の市販後安全性監視

Benefit / Risk バランスをpositiveに維持することは必須



リスクマネジメント

緊急事態下、急いで開発された製品についてどのように安全性を担保するか？



Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

11

## Emerging Issuesへの対応

- ① 市販後安全性監視
- ② フレキシブルな規制
- ③ リモート調査
- ④ リアルワールドデータ(RWD)
- ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
- ⑥ Pragmatic Trials

## フレキシブルな規制

- 緊急事態下、通常時と同じように医薬品開発を行うのは困難
- COVID-19の影響で、治験実施計画書の規定及び通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合の対応
- ICMRAでもRegulatory Agilityについて情報交換

### 新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ&Aについて

現在実施中の医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験において、新型コロナウイルス感染症の影響により治験実施計画書の規定及び通常の手順と異なる対応を取らざるを得ない場合は、被験者の安全確保を最優先とした上で、経緯及び対応の記録を残し、その妥当性について説明できるようにしてください。また、実施医療機関において疑義が生じる場合の対応については、まずは治験依頼者と協議・相談してください。

これまでいただいたお問い合わせに対する回答を、以下にご紹介しますので参考としてください。なお、内容については、今後のお問い合わせに応じて更新いたします。

2020年3月27日作成  
2020年4月2日更新  
2020年4月21日更新  
2020年5月26日更新

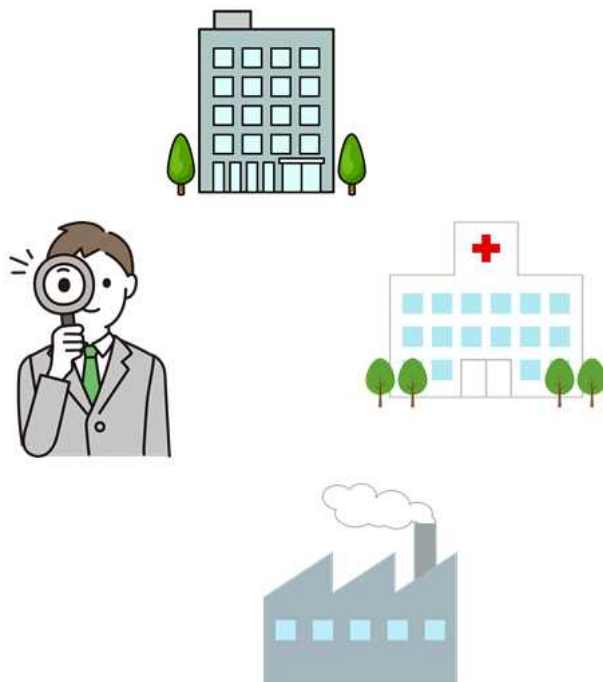
- Q1 実施医療機関に来院できない等により、被験者が治験前、治験開始又は治験製品（以下「治験薬等」という。）を直接受け取れない場合、実施医療機関から被験者宅に配送してよいのか。（実施医療機関・治験依頼者）
- A1 治験責任医師又は治験分任医師が治験薬等の処方又は使用記録は可視範囲内である状態で、実施医療機関と医薬品GCP等令第39条の2、医療機器GCP等令第39条又は再生医療等製品GCP等令第39条に基づく委託契約を締結した配送業者、または、実施医療機関の治験担当者により、実施医療機関から被験者宅に治験薬等を配送することは可能である。その際、試験デザイン、治験薬等の性質、被験者の状態等を考慮の上、同意を得た被験者において実施医療機関の責任のもと実施すること。なお、送着中の治験薬等の品質管理に加え、被験者への交付を確実にするための手順を予め定めおくこと。また、経緯及び対応の記録を作成し保存すること。
- Q1-2 実施中の治験において、治験薬等を被験者宅に速やかに配送する必要があるため、事前にすべての実施医療機関と配送業者の間で、上記A1に示される医薬品GCP等令第39条の2等の委託契約を締結することが難しい場合、治験依頼者が選定・契約する配送業者により配送してもよい。（実施医療機関・治験依頼者）
- A1-2 実施医療機関と治験依頼者と協議し、緊急の対応を要する場合には可能である。ただし、治験薬等の品質管理や被験者の個人情報等の取扱いを含めた業務内容を適切に取り決め、被験者宅への治験薬等の配送業務に係る責任の所在は実施医療機関にあることを両者が合意している旨の記録を残した上で実施すること。その場合においても、事後的に実施医療機関と配送業者の間で、上記A1に示される医薬品GCP等令第39条の2

新型コロナウイルス感染症の影響下での医薬品、医療機器及び再生医療等製品の治験実施に係るQ&Aについて

## Emerging Issuesへの対応

- ① 市販後安全性監視
- ② フレキシブルな規制
- ③ リモート調査**
- ④ リアルワールドデータ(RWD)
- ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
- ⑥ Pragmatic Trials

## リモート調査



- 昨今の状況により実地調査が困難
- 製品の安全性・有効性・品質を担保するために調査は必要
- 緊急事態終息後に全て延期すると製品の承認等に遅延が発生



**リモートでの調査継続が必要**

- ICMRAでも議論



## PMDAにおけるリモートGCP調査の実施

- リモートでの新医薬品等のGCP適合性調査及び再審査／再評価のGCP適合性調査を実施(2020.5～)

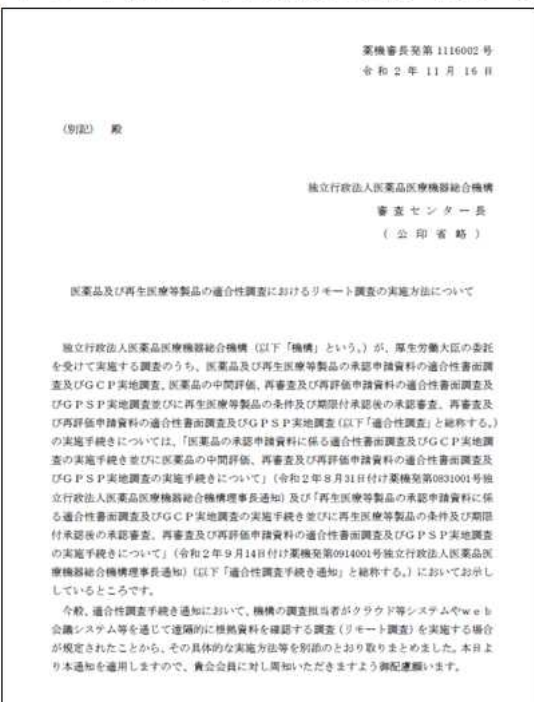
「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の適合性書面調査及びGCP実地調査の実施要領に関する取扱いについて」

(令和2年5月12日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課／医療機器審査管理課事務連絡)

### ※抜粋

(2) 治験依頼者等に対する適合性書面調査及びGCP実地調査については、治験依頼者等より事前に提出された根拠資料を確認しクラウド等のシステムやWeb会議システム等を活用して遠隔的に根拠資料を確認する方法(リモート調査)により実施する場合があること。

## リモート調査の実施方法に関するガイダンス



- リモートGCP調査の実施方法に関する通知を发出(2020.11.16)

- 実施方針
- 実施手順
- 根拠資料を準備する際の留意事項
- Web会議システムに関する留意事項

- 実施方法等について国際的な調和が必要

<https://www.pmda.go.jp/files/000237602.pdf>



## Emerging Issuesへの対応

- ① 市販後安全性監視
- ② フレキシブルな規制
- ③ リモート調査
- ④ リアルワールドデータ(RWD)**
- ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
- ⑥ Pragmatic Trials

## 承認審査における自然歴データ活用の事例 医薬品製造販売承認

2020.03.27 第6回臨床開発環境整備推進会議

販売名:一般名	承認年月	効能又は効果	レジストリ(RWD)
マイオザイム点滴静注用: アルグルコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)	2007.4	糖原病Ⅱ型	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ノバスタンHI注、スロンノンHI注: アルガトロバン水和物	2011.5	ヘパリン起因性 血小板減少症2型	治験実施施設において、抗トロンピン薬を使用しなかったHIT2型患者のデータをレトロスペクティブに収集し、外部比較対象として利用
プログラフカプセル: タクロリムス水和物	2013.6	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎	本邦におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用
ストレンジック皮下注: アスホターゼアルファ	2015.8	低ホスファターゼ症	米国におけるレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データ(生存率)を外部比較対象として利用

平成27年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「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」分担研究報告書「治験対照群としての疾患登録情報の活用について」より引用、一部改変

## RWDを用いたPMDAでの承認事例(タクロリムス)

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎  
平成25年(2013年)6月14日 承認

RHEUMATOLOGY

Original article

doi:10.1002/rheum.24284

### Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/ dermatomyositis: a single-arm clinical trial

Kazuki Takada<sup>1</sup>, Yoshinori Katada<sup>2</sup>, Satoshi Ito<sup>3</sup>, Taichi Hayashi<sup>4</sup>, Jun Kishi<sup>5</sup>, Kenji Itoh<sup>6</sup>, Hiroyuki Yamashita<sup>7</sup>, Michito Hirakata<sup>8</sup>, Kimiko Kawahata<sup>9</sup>, Atsushi Kawakami<sup>10</sup>, Norihiko Watanabe<sup>11</sup>, Tatsuya Atsumi<sup>12</sup>, Yoshinari Takasaki<sup>13</sup> and Nobuyuki Miyasaka<sup>14</sup>

#### Abstract

**Objective.** Interstitial pneumonitis is common and has high short-term mortality in patients with PM and DM despite glucocorticoid (GC) treatment. Retrospective studies suggested that the early use of immunosuppressive drugs with GCs might improve its short-term mortality.

**Methods.** A multicentre, single-arm, 52-week-long clinical trial was performed to test whether the initial combination treatment with tacrolimus (0.075 mg/kg/day, adjusted for the target whole blood trough levels between 5 and 10 ng/mL) and GCs (8.8–1.0 mg/kg/day of prednisolone followed by a slow taper) improves short-term mortality of PM/DM-Interstitial pneumonitis patients. The primary outcome was overall survival. We originally intended to compare, by using propensity-score matching, the outcome data of clinical trial patients with that of historical control patients who were initially treated with GCs alone.

日本医師会治験促進センター  
(AMED臨床研究・治験推進研究事業)

医師主導治験

2007年7月～2009年12月に登録

公表論文は雑誌“Rheumatology”に  
Volume 59, Issue 5, May 2020, Pages 1084–1093

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

審査報告書

平成25年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

【販売名】	プログラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg
【一般名】	タクロリムス水和物
【申請者名】	アステラス製薬株式会社
【申請年月日】	平成24年9月28日
【剤形・含量】	1カプセル中にタクロリムス水和物 0.51 mg (タクロリムスとして 0.5 mg) 又は 1.02 mg (タクロリムスとして 1 mg) を含有する硬カプセル剤
【申請区分】	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
【特記事項】	希少疾病用医薬品 (指定番号: (24薬) 第288号<平成24年9月13日付 薬食審査発 0913 第5号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知>)
【審査担当部】	新薬審査第四部

審査報告書(平成25年(2013年)5月17日付)

21

## RWDを用いたPMDAでの承認事例(タクロリムス)

医師主導治験の実施に当たっては、既存治療のステロイド剤単剤治療と比較する試験デザインは医学倫理的に適切ではないと判断され、初期治療より本剤とステロイド剤を併用したときの有効性及び安全性を**非盲検非対照下**で検討し、ステロイド単剤で初期治療が行われたデータを**後ろ向きに収集したHistorical control 群と比較する**計画とされた。

(審査報告書 p.13)

機構は、希少疾病用医薬品の承認申請においても無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施し、被験薬の有効性及び安全性を検討することが原則であると考え、本剤の適用対象となるPM・DMIに合併する間質性肺炎は**予後不良**で不可逆的に進行する**難治性疾患**であること、多くの患者が**既存治療のステロイド剤単剤治療に抵抗性**を示すこと、さらに既に本剤を含む免疫抑制剤とステロイド剤の併用が**広く適応外使用されている実態**があり、適切な対照を設定した臨床試験の実施が困難な状況にことを勘案した上で、提示された医師主導治験成績及び公表文献情報より、PM/DMIに合併する間質性肺炎に対する本剤の**一定の有効性は期待できる**と評価することは可能と判断した。ただし、製造販売後調査において、個々の症例の詳細な臨床経過を可能な限り長期にわたり追跡し、より長期的な予後評価等を踏まえて、本剤の有効性をさらに確認する必要があると考える。(審査報告書 p23-24)

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

22



## RWDの活用

治験空間のデータ = コントロールされた条件下での限られたデータ



実際の臨床現場でのデータ  
 = **Real World Data (RWD)**

電子カルテ

レセプト

レジストリ

RWD活用のメリットとしては...

- 患者数の少ない希少疾病・難病・小児用製品の開発促進
- 製品開発企業・医療施設の負担軽減
- 報告されない副作用の検出

## 医薬品開発へのRWDの活用に向けて ークリニカル イノベーション ネットワーク(CIN)ー

国際的な動向 ～規制判断へのRWD活用の方向性～

- 21st Century Cures Act (米国, 2016.12.13～)
- DARWIN EU (欧州, 2023年開始予定)
- GCP Renovation (ICH, 2017.1～)

患者レジストリ・データの活用 (目指す将来像)

- 承認申請の評価資料 (RCTが困難な場合の対照群データ等)
- 再審査申請の評価資料 (製造販売後調査)

### 検討体制

PMDA

方針確認等

厚生労働省

協力・調整

AMED

### CIN対応WG

1. 臨床試験デザイン・疫学手法の検討
2. 信頼性基準等の検討
3. データ収集項目等の検討
4. 利活用に関する相談制度の検討

協力

### 横串研究班(横断的事項を検討)

- 林班: データ信頼性基準、試験デザイン 等
  - 武田班: レジストリ有効活用、倫理面の課題 等
  - 国土班: 国内レジストリの整理・検索システム構築 等
- ※群馬大学 大学院保健学研究科 林邦彦 教授  
 国立精神・神経医療研究センター 武田伸一 所長  
 国立国際医療研究センター 國土典宏 理事長

### レジストリ構築研究班(4課題)

- 筋ジストロフィー
- 筋萎縮性側索硬化症(ALS)
- がん希少フラクション
- 脳神経外科学会データベース

## RWD活用に向けたこれまでの日本の取り組み

### 1. レジストリに関する相談枠の設置

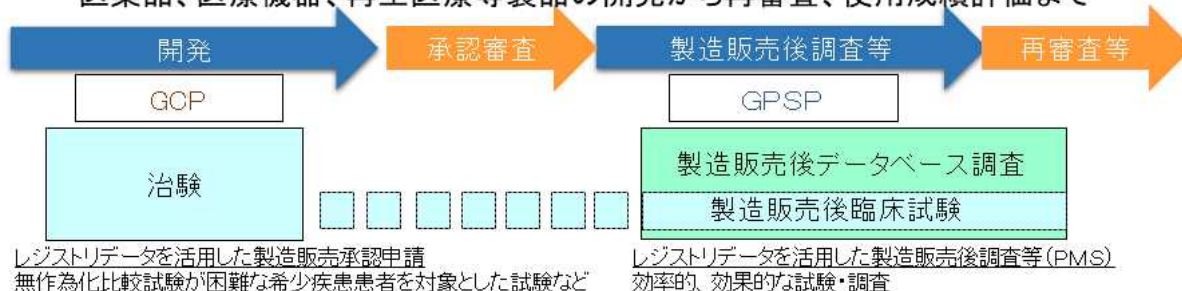
- レジストリ保有者及び開発企業などを主な相談対象者と想定する、複数の相談枠の設置を検討
  - レジストリ保有者に対しては、個別品目の開発に係らない、承認申請などへのレジストリの利活用を前提とした計画の考え方やレジストリの信頼性確保のための一般的な考え方を助言
  - 開発企業等に対しては、レジストリを用いた、個別の開発品目の承認申請などに向けた助言

### 2. RWDを活用した医薬品・医療機器開発に資する製販後のガイドライン作成

- GPSP省令改正(2018.10.26)
- 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の利用に関する基本的な考え方について(2017.6.9)
- 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(2018.2.21)
- 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(2018.12.19)
  - PMDAにおける今後の対面助言での経験や海外の調和も考慮しながら、レジストリデータを承認申請等に活用するための基本的な考え方、及び信頼性担保に関する留意点に関するガイドラインを作成

## RWD活用推進に向けた取組

医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発から再審査、使用成績評価まで



### 国際的な動向 ～規制判断へのリアルワールドデータ活用の方向性～

- リアルワールドエビデンスプログラム(米国FDA)
- 患者疾患レジストリ利用に関するディスカッションペーパー(欧州EMA)
- ICH GCP Renovation: 臨床試験の一般指針(E8)の近代化、ICH GCP(E6)の包括的見直し
- 患者レジストリから生成されたデータの利用に関する医療機器規制当局向けガイダンス(IMDRF)

平成31年4月 レジストリの品質・信頼性にかかる相談枠を設置。  
 令和2年4月 医薬品データベース活用相談を設置。  
 令和2年10月 医薬品データベース信頼性調査相談を設置。  
 令和2年12月 「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(案)」及び「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(案)」のパブリックコメントを開始(～令和3年1月29日)。⇒ R2年度中の発出を目指す。



## レジストリに関する相談枠

相談の種類	内容
<p><b>レジストリ活用相談</b> (医薬品・再生医療等製品・医療機器) ＜信頼性保証担当部署＞ 【実施件数: 6件】</p>	<p>医薬品等の承認申請又は使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及び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の助言を実施</p>
<p><b>レジストリ使用計画相談</b> (医薬品・再生医療等製品※) ＜審査担当部署＞ 【実施件数: 0件】※</p>	<p>医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、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</p>
<p><b>レジストリ信頼性調査相談</b> (医薬品・再生医療等製品・医療機器) ＜信頼性保証担当部署＞ 【実施件数: 1件】</p>	<p>レジストリを用いた承認申請又は再審査・使用成績評価申請を予定している医薬品等の個別品目について、申請前又は製造販売後調査等開始前にそのレジストリの信頼性について確認及び助言を実施</p>

※医療機器については「医療機器臨床試験要否相談」等の中で対応。(2020年9月末現在、6件実施)

※医薬品については他の治験相談の中でも同内容について対応。(2020年9月末現在、11件実施) 以上、相談件数は2019年4月以降の集計

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## RWDを用いたFDAでの承認事例(バルボシクリブ)

### 男性乳癌への適応拡大: 2019年4月4日承認

**CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH**

**Approval Package for:**

**APPLICATION NUMBER:**

**207103Orig1s008**

**Trade Name:** IBRANCE

**Generic or Proper Name:** palbociclib

**Sponsor:** Pfizer, Inc.

**Approval Date:** April 4, 2019

**Indication:** Ibrance is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with:

- an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy in postmenopausal women **or in men**; or
- fulvestrant in patients with disease progression following endocrine therapy.

GCP準拠ではない

Table 3: Listing of Clinical Trials Relevant to this sNDA

Trial Identity	NCT no.	Trial Design	Regimen/schedule/route	Study Endpoints	Treatment Duration/Follow Up	No. of patients enrolled	Study Population	No. of Centers and Countries
<b>Trials to Support Efficacy and Safety</b>								
PALOMA-2	NCT01740427	Prospective, randomized, double blind phase 3 study	Palbociclib 125mg daily for 3 weeks on 1 week off with letrozole vs. placebo plus letrozole	Investigator assessed PFS	Median days on treatment: palbociclib-603, letrozole-618 vs letrozole-413, placebo-420	666	Women with newly diagnosed ER+, HER2-negative advanced breast cancer	156 centers in 17 countries
<b>Studies to Support Efficacy</b>								
Real-World Analysis of Males Treated for Metastatic Breast Cancer in the US (Fairfax Health)	NA	Detailed retrospective male patient information from electronic health records (EHRs)	NA	Real world treatment response	NA	25 with palbociclib therapy and 34 with endocrine therapy alone	Males with HR-positive, HER2-negative metastatic breast cancer	NA
<b>Trials to Support Safety</b>								
1001	Not provided	Open-label, dose-finding study	Palbociclib single agent on 3 weeks on/1 week off or 2 weeks	Not provided	Not provided	36 male patients (15 on 3weeks on/1	Patients with advanced cancer	Not provided
Multi-disciplinary Review and Evaluation sNDA 207103/008 IBRANCE* (Palbociclib)								
1002	Not provided	Open label phase 1 study to evaluate and compare biomarkers of CDK4/6 inhibition in tumor biopsies with changes in positron emission tomography (PET)	on/1 week off schedule	Not provided	Not provided	week off) 34 male patients (15 on 3weeks on/1	Patients with mantle cell lymphoma	Not provided
<b>Other Study</b>								
AS481097 (Study 1097, "TOVA")	NA	Retrospective analysis of claims data	NA	NA	NA		Male patients with metastatic breast cancer	NA

NA=Not applicable

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

## RWDを用いたFDAでの承認事例(バルボシクリブ)

### Real World Tumor Response (rwTR)

The tumor response variable was extracted from the EHR as part of routine clinical care, and the information about each response event was retrospectively collected. Response to treatment in the real-world setting (Real World Tumor Response [rwTR]) included several factors in conjunction with radiologic assessments (e.g., physical exam, symptom improvement, and pathology reports), which were used to supplement radiologic findings in the overall clinician's assessment of response. rwTR was defined as the treating clinician's assessment of radiological evidence for change in burden of disease over the course of treatment with a given LOT.

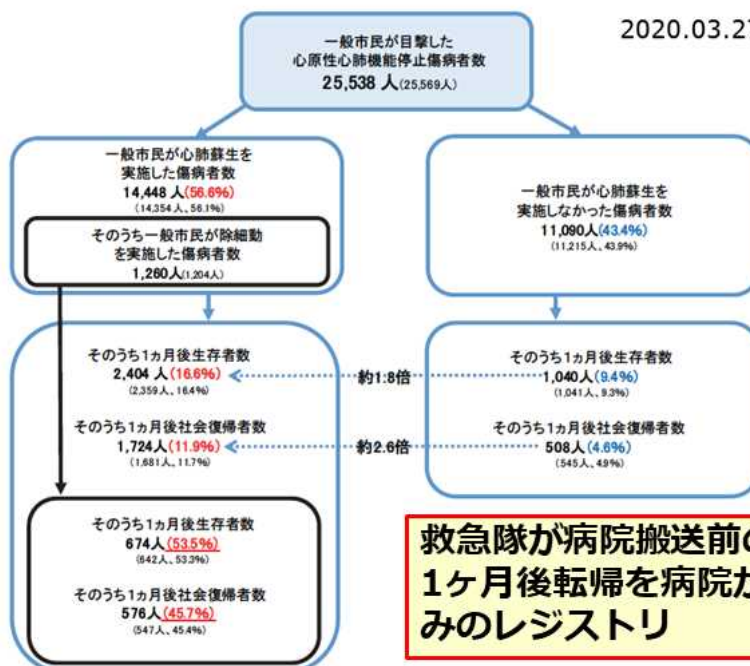
49

Version date: February 1, 2016 for initial rollout (NME/original BLA reviews)

## 抗腫瘍効果も、RECISTなどによらないカルテ上の臨床的評価を利用

## 一般市民による心肺蘇生 ～消防庁「平成30年版救急・救助の現況」より～

2020.03.27 第6回臨床開発環境整備推進会議



**救急隊が病院搬送前のデータを収集、1ヶ月後転帰を病院が提供する仕組みのレジストリ**

(注) 小文字括弧内数値は平成28年中の数値

消防庁 平成30年版 救急・救助の現況

Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study

SOS-KANTO study group

**Lancet 2007**

**Summary**

**Background** Mouth-to-mouth ventilation is a barrier to bystanders doing cardiopulmonary resuscitation (CPR), but few clinical studies have investigated the efficacy of bystander resuscitation by chest compressions without mouth-to-mouth ventilation (cardiac-only resuscitation).

Lancet 2007; 369: 920-26  
 See Comment page 882

\*Members listed at end of paper

Correspondence to:  
 Dr Ken Nagao, The SOS-KANTO  
 Committee, Department of  
 Emergency and Critical Care  
 Medicine, Sorugadai Nihon  
 University Hospital, 1-8-13  
 Kanda Sorugadai, Chiyoda-Ku,  
 Tokyo, 105-8309, Japan  
 Kennagao@med.nihon-u.ac.jp

**Method**  
 arrival  
 favour:

**Finding**  
 receive  
 bystan

**Arrhythmia/Electrophysiology**

**Circulation 2007**

**Effectiveness of Bystander-Initiated Cardiac-Only Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest**

Taku Iwami, MD, PhD; Takashi Kawamura, MD, PhD; Atsushi Hiraide, MD, PhD;  
 Robert A. Berg, MD; Yasuyuki Hayashi, MD, PhD; Tatsuya Nishiuchi, MD; Kentaro Kajino, MD;  
 Naohiro Yonemoto, MPH; Hidekazu Yukioka, MD, PhD; Hisashi Sugimoto, MD, PhD;  
 Hiroyuki Kakuchi, MD, PhD; Kazuhiro Sase, MD, PhD;  
 Hiroyuki Yokoyama, MD, PhD; Hiroshi Nonogi, MD, PhD

どちらも国際標準の「ウツタインデータ様式」を採用。  
 レジストリの運用は、関東は1年限り、関西は継続中と、それぞれの  
 諸事情により違いがある

“ランダム化という魔法とリアルワールドエビデンスという神話”

Collins R, et al. NEJM Feb 13, 2020

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

SOUNDING BOARD

The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence

Rory Collins, F.R.S., Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Martin Landray, Ph.D., F.R.C.P.,  
 and Richard Peto, F.R.S.

Nonrandomized observational analyses of large safety and efficacy because the potential biases

In summary, the replacement of randomized trials with nonrandomized observational analyses is a false solution to the serious problem of ensuring that patients receive treatments that are both safe and effective. The Clinical Trials



## Emerging Issuesへの対応

- ① 市販後安全性監視
- ② フレキシブルな規制
- ③ リモート調査
- ④ リアルワールドデータ(RWD)
- ⑤ **デジタルヘルス技術と医薬品開発**
- ⑥ Pragmatic Trials

## “医薬品開発におけるデジタルヘルス テクノロジーの役割”

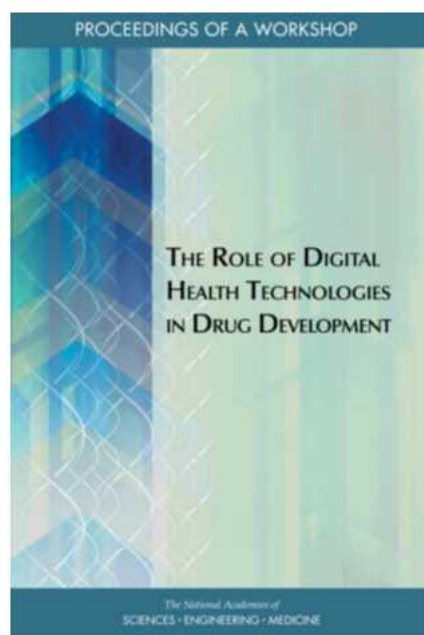
2020年3月24日 米国科学アカデミー主宰ワークショップ

### 医薬品開発のためのDHTsとは

- ① 臨床データの創出
  - バイオセンサーなどを使ってのデータ収集  
(ex 腕時計、家庭用glucometer)
  - 患者目線・患者参画 “**citizen scientists**”  
(ex 持続的センサー)
  - decentralized (分散型?)臨床試験
- ② 基礎研究(ex. 探索、in silico 創薬)

#### BOX 7-1 Standards Needed for Evaluating Digital Health Technologies

- Verification
- Analytical validation
- Clinical validation
- Defining, describing, and understanding the data collected by these technologies
- Shared methodological approaches
- Data capture and interoperability



**Decentralized, I**

2018年11月  
 米国科学アカデミー  
 “バーチャ



**TABLE. Comparison of Clinical Trial Approaches Before, During, and After the COVID-19 Pandemic**

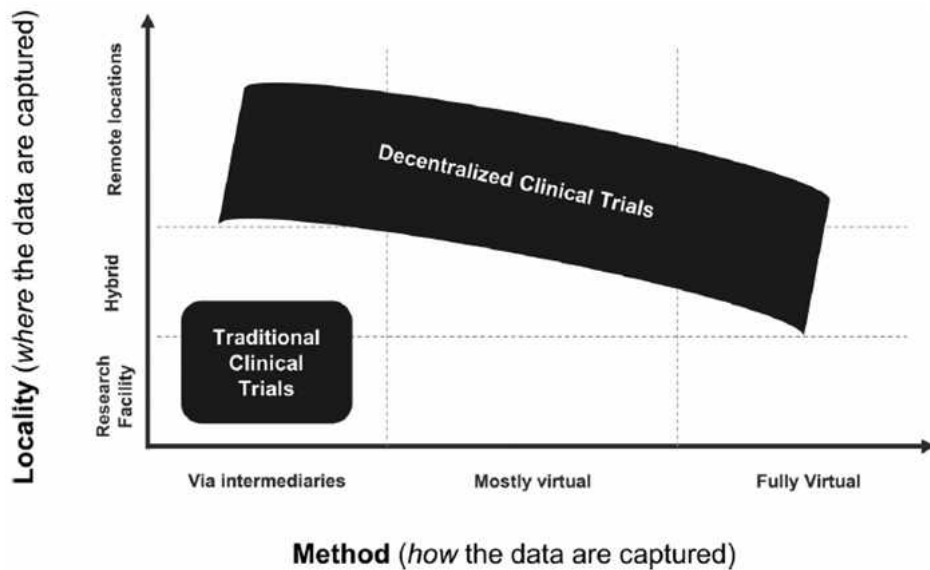
Characteristic	Before COVID-19	During and after COVID-19
Recruitment	Mainly from sites	Mainly online
Consent	In person	Electronic
Study visit location	Primarily in clinic	Primarily in home
Access to study drug	Via investigator	Via courier or visiting nurse
Method of assessing participants	In person	By telephone or video
End points	Often investigator-derived	Patient-reported or device-captured
Study oversight	On-site monitoring	Remote/central monitoring
Sponsor culture	Flexibility viewed as risk	Flexibility viewed as strength
Participant burden	High	Moderate
Participant involvement	Low and late	High and early

COVID-19 = coronavirus disease 2019.

**clinical trials**



**Decentralized Clinical Trials といっても様々な形があります**

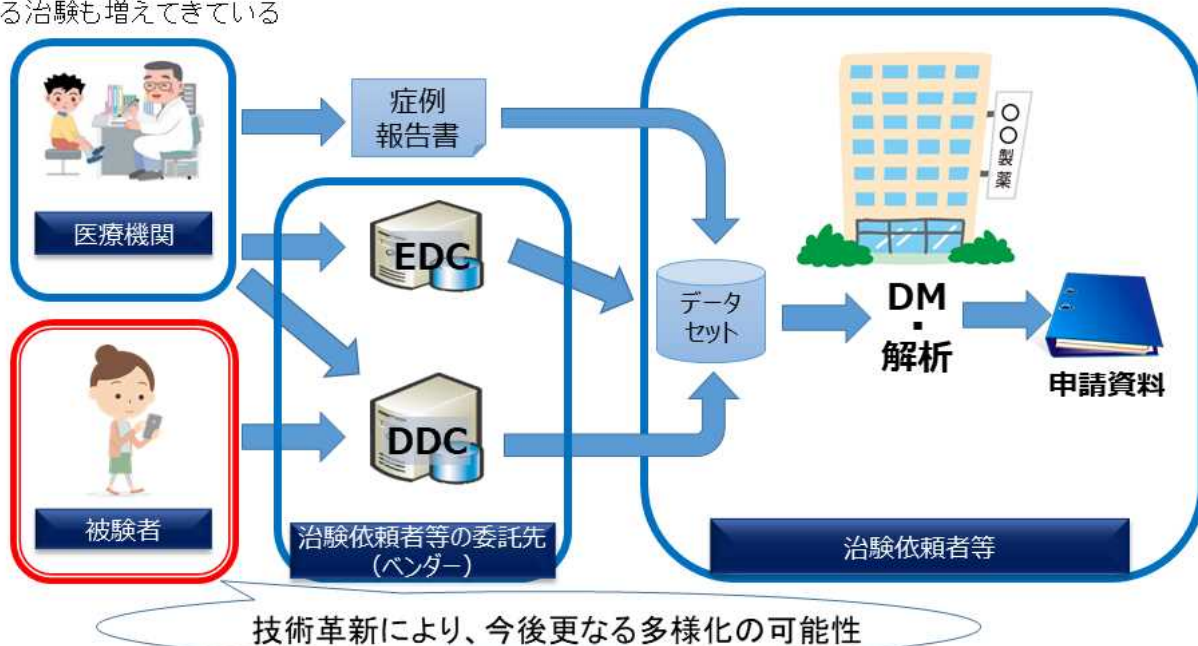


**Figure 1** Comparative characterization of traditional vs. decentralized clinical trials.

**Khozin S and Coravos A. Clin Pharmacol Ther 106 (1): 25-27, 2019 (July)**

## 技術革新に伴う治験等におけるデータ収集経路の多様化

Wearable deviceを含め、IoTの利活用による医薬品、医療機器等開発の効率化が期待され、実際に活用する治験も増えてきている



Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

37

## 技術革新に伴う治験等におけるデータ収集経路の多様化

IoTをどのように活用するか、  
その際のデータの信頼性をどのように担保するかが重要



治験の内容、データの種類・使用目的等により、妥当性の判断、求められる信頼性は異なります。

**具体事例をもってPMDAにご相談ください！**

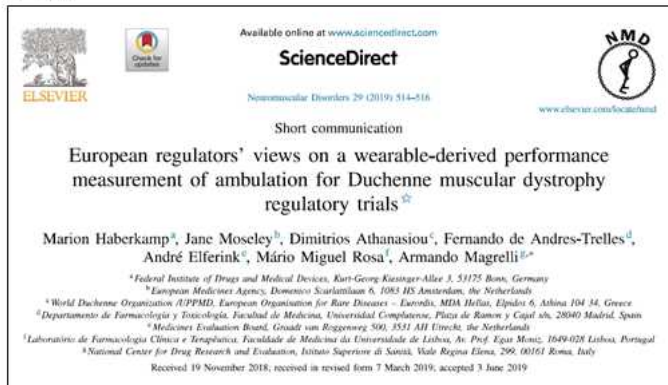
⇒ 治験相談: まずは無料の事前面談(医薬品・再生医療等製品)  
／ 全般相談(医療機器)をご利用ください

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

38



## EUでの事例



筋ジストロフィー患者対象の治験において、自宅で測定可能なWearable deviceを用いた副次評価項目が利用可能とされた。

- 筋ジストロフィー患者対象の医薬品開発の臨床試験において、有効性の評価項目として、wearable deviceを用いた測定が実施。
- 患者が歩くたびにSV95Cが測定される。
- SV95Cは、他の確立された評価項目と相関が確認された。



EU当局は、5歳丈の外来DMD患者の場合、SV95Cが有効かつ適切なウェアラブルデバイスで測定されて、患者の状態を数値化できた場合、副次評価項目としての利用は可能。重要な試験での主要評価項目として使用するには追加のデータ収集が必要。

## EMAは電子的な臨床試験に前向きな姿勢

規制の整備が進んでいる！

2020年：通知  
電子システムを用いた臨床試験の際の、コンピュータシステムによるデータの完全性、信頼性を担保することを要求

2019年：ガイダンス発出  
バイオマーカー等、電子的なデータを取得する際のEMAの考え

2016年：ガイダンス発出  
電子的なデータを直接臨床試験に利用する場合の信頼性保証の在り方について

## FDAも電子化を推し進めている

適切な管理に基づく  
電子化を推進！

2018年：ガイダンス発出  
リアルタイムで電子的にパラメーターを取得するシステムについて、使用方法やFDAの査察時の際に必要なとなる事項が示され、使用することを推進している

2016年：電子化を推し進めるプランを公表

2013年：ガイダンス発出  
電子的なデータの保存、監査の方法について  
電子で適切にデータが残せるのであれば、ペーパーは不要

1997年：規則 21 CFR Part11  
電子署名、電子記録に関する規則。監査証跡、改ざん防止等基本的事項が規定されている



大学アカデミア  
(NIH)

米国では、  
官民横断的なイニシアティブがあり、  
電子的な臨床試験を推進している！



製薬企業



医療関係者



行政  
(FDA)



患者

## Emerging Issuesへの対応

- ① 市販後安全性監視
- ② フレキシブルな規制
- ③ リモート調査
- ④ リアルワールドデータ(RWD)
- ⑤ デジタルヘルス技術と医薬品開発
- ⑥ **Pragmatic Trials**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

**Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report**

The RECOVERY Collaborative Group\*

ABSTRACT

**BACKGROUND**  
 Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with diffuse lung damage. Glucocorticoids may reduce lung injury and thereby reduce mortality.

**NEJM July 17 2020 e-pub**

**Pragmatic Trials**

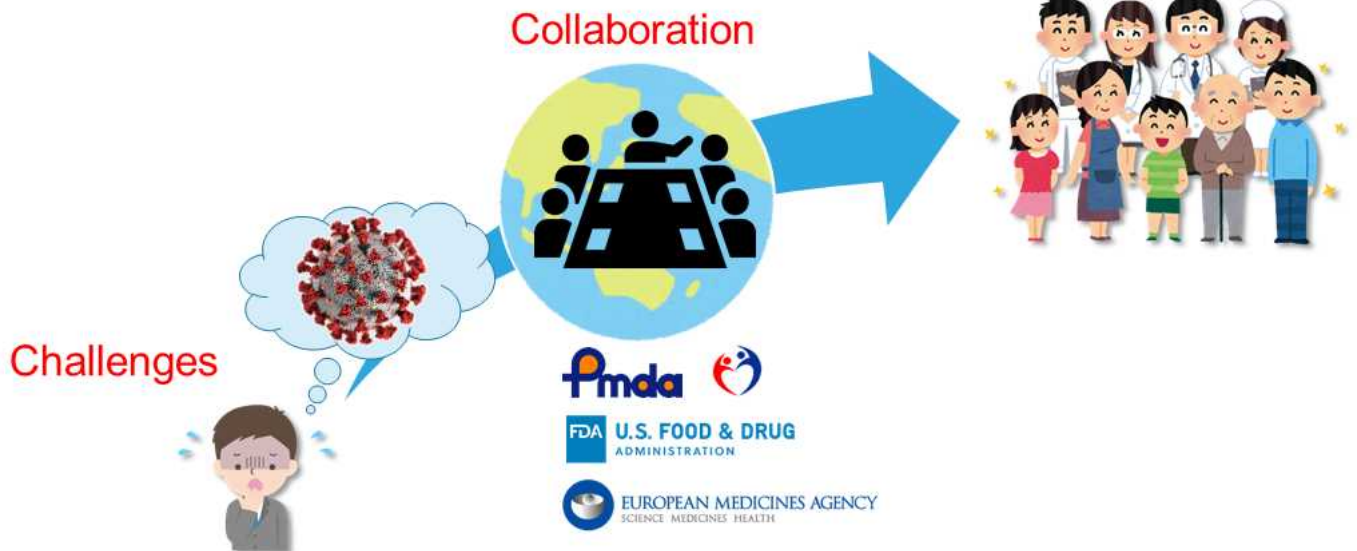
Pragmatic trials did not adequately inform practice because they were optimized to determine efficacy.<sup>1</sup> Because such trials were performed with relatively small samples at sites with experienced investigators and highly selected participants, they could be overestimating benefits and underestimating harm. This led to the belief that more pragmatic trials, designed to show the real-world effectiveness of the intervention in broad patient groups, were required. Medical researchers, both academic and commercial, must deliver health care innovations (drugs, devices, or other interventions) that are safe, beneficial, and cost-effective, and they must identify the subgroups for whom the innovation will provide the greatest benefit relative to risk. A broad view of an intervention, including approaches to improve the design, delivery, and analysis of pragmatic trials, is needed to ensure that they are meaningful, and a focus on pragmatic trials that are designed to be conducted and analyzed at a high level of rigor is needed.

**Ford I and Norrie J NEJM Aug 4, 2016**



## さいごに

- 安全性・有効性・品質が保証された医薬品へのアクセス確保
- 周囲の環境変化にフレキシブルかつ迅速に対応



Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

45

# ご清聴ありがとうございました

Copyright © Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, All Rights Reserved.

46



國土 典宏

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 理事長

【要旨】

医療開発においては高品質で大量のデータが求められるため、近年の医療開発のコストは大きく高騰し、開発期間も長期化した。そのため、有効性と安全性が十分に確認された医薬品・医療機器・再生医療等製品が提供されるようになった一方で、国民医療費が高騰し、新しい治療方法が国民に提供されるまでに長い期間を要し、また、有望であっても開発リソースが競合して開発がなされないシーズが増加してきた。これに対して、医薬品規制調和会議(ICH)では、多様化が進む臨床研究デザインやデータソースに対応した適切で柔軟な指針を提供するためGCP刷新を進めている。そこでは、従来の実験空間で行われる臨床試験とは異なる実臨床の現場から収集されたリアルワールドデータ(RWD)を活用することが視野に入っており、クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)はこのような世界的な潮流の中に位置付けられる。

CINは医療開発へのレジストリ利活用促進を図る厚生労働省主導の事業で、日本医療研究開発機構(AMED)の研究課題「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)(CIN武田班)によって、国内のレジストリの可視化・リスト化等、レジストリの利活用における諸課題の検討と中央支援機能についての提言が行われた。この提言を受け、中央支援機能整備の一環として、AMEDのCIN推進拠点事業である「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」(事業代表者:國土典宏)(CIN國土班)が発足し、国内のレジストリに関する大規模な調査が実施され、それを元に検索システムを構築してレジストリの可視化及びリスト化が実現された。CIN國土班では、「レジストリ作成と運用の手引き」の作成・公開や、レジストリ相談窓口の設置等を行った。R2年度以降は、厚生労働省の委託事業「CIN中央支援に関する調査業務一式」を国立国際医療研究センター(NCGM)が受託して活動を継続している。さらに、NCGMでは、国立高度専門医療研究センター医療連携推進本部(JH)の研究「6NC連携によるレジストリデータの活用基盤の構築事業」(主任研究者:杉浦互)の代表施設として、レジストリ関連のSOPのひな形の提供、企業とアカデミアの交渉の支援、契約支援等、他の中央支援機能も提供するべく取組を続けている。

ここでは、NCGMにおける上記の取組みと、それらの活動を通じて見えてきたリアルワールドエビデンス(RWE)への展望について紹介する。

【略歴】

- 1981.3 東京大学医学部卒業
  - 1981.6- 東京大学医学部附属病院第二外科 研修医
  - 1988.1- 東京大学医学部附属病院第二外科 助手
  - 1989.8-1991.7 米国ミシガン大学外科留学
  - 1995.3- 癌研究会附属病院外科 医員
  - 2001.1- 癌研究会附属病院消化器外科 医長
  - 2001.4- 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻臓器病態外科学肝胆膵外科 助教授
  - 2007.12- 同 肝胆膵外科、人工臓器・移植外科教授、臓器移植医療部部長兼任
  - 2015.4- 東京大学教育研究評議員
  - 2017.4- 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 理事長
- 現在に至る

～医療イノベーションの推進における  
リアル・ワールド・エビデンスへの期待～

第6回 日本医療研究開発機構  
レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム  
2021年2月8日

## 臨床的・イノベーション・ネットワーク（CIN）拠点事業と RWEへの展望



国立研究開発法人 国立国際医療研究センター  
國土 典宏

- 本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。
- 本発表に示された意見は、すべて演者の個人的見解であり、演者の所属する組織の公式見解を示すものではありません。

1. CINの背景
2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み
3. RWEの創出に向けて
  - ・レジストリの利活用
  - ・利活用の支援機能
  - ・公益性と倫理
  - ・RWDの今後

3

1. CINの背景
2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み
3. RWEの創出に向けて
  - ・レジストリの利活用
  - ・利活用の支援機能
  - ・公益性と倫理
  - ・RWDの今後

4



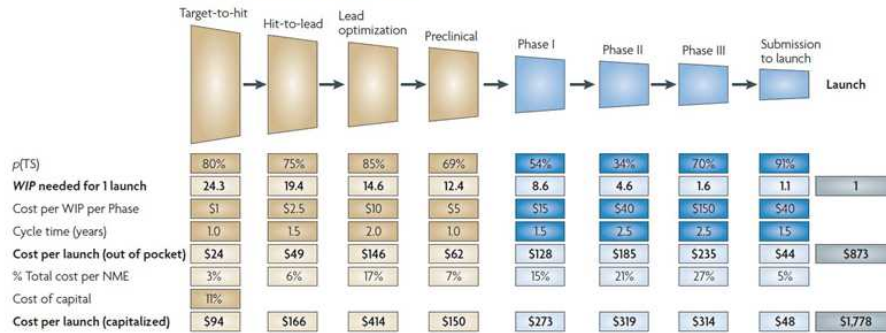
# 医療開発のコスト

How to improve R&D productivity:  
the pharmaceutical industry's grand challenge



Steven M. Paul, Daniel S. Mytelka, Christopher T. Dunwiddie, Charles C. Persinger,  
Bernard H. Munos, Stacy R. Lindborg and Aaron L. Schacht

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY VOLUME 9 | MARCH 2010 | 203



1つの新薬のR&Dコストは **1,956億円!**  
(New Molecular Entityの場合)  
(\$1,778Mを\$1 = ¥110で換算)

5

# 医療開発のコスト

Journal of Health Economics 47 (2016) 20-33

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Health Economics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/econbase



Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs<sup>27</sup>

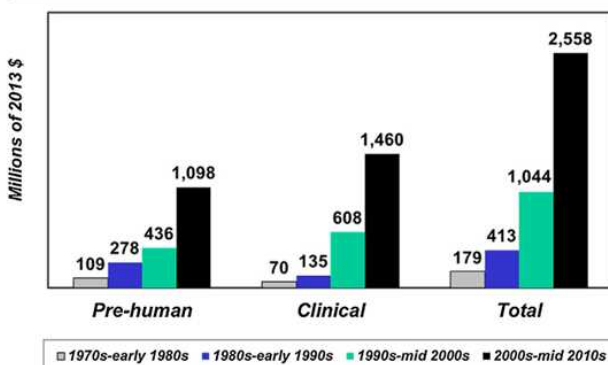


Joseph A. DiMasi<sup>a,\*</sup>, Henry G. Grabowski<sup>b</sup>, Ronald W. Hansen<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, United States

<sup>b</sup> Department of Economics, Duke University, United States

<sup>c</sup> Simon Business School, University of Rochester, United States



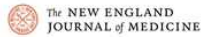
1つの新薬のR&Dコストは **2,814億円!**  
(\$2,558Mを\$1 = ¥110で換算)

承認後のコストを含めると

1つの新薬のR&Dコストは **3,157億円!**  
(\$2,870Mを\$1 = ¥110で換算)

6

# ナショナルレジストリを活用したランダム化比較試験



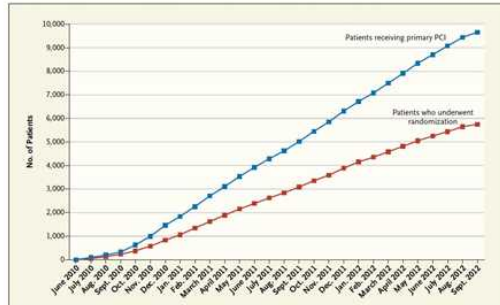
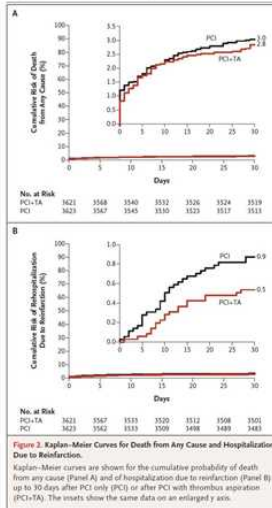
## Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Olo Friberg, M.D., Ph.D., Bei Lagerqvist, M.D., Ph.D., Göran K. Ohlsson, M.D., Ph.D., Einar Östergren, M.D., Ph.D., Thibault Guéroux, M.D., Ph.D., Michael S. Liaw, M.D., Ph.D., Mikael Årén, M.D., Ph.D., Cesar Azevedo, M.D., Fredrik Carlén, M.D., Mikael Dahlbäck, M.D., David Erlinge, M.D., Ph.D., Lars Hellsten, M.D., Ulf Jensen, M.D., Ph.D., Agneta C. Johansson, M.D., Anna Kragren, M.D., Juhani Niemi, M.D., Ph.D., Lotta Rydén, M.D., Larsen Sandell, M.D., Hans Kjergren, M.D., Olof Oksanen, Ph.D., Jan Hammel, M.D., Ph.D., and Stefan K. James, M.D., Ph.D.

## The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?

Michael S. Liaw, M.D., and Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D.

N ENGL J MED 369:17 NEJM.ORG OCTOBER 24, 2013



1症例当たりのコストは

**5,500円！**

( \$50を \$1 =¥110で換算)

**1000例で550万円？**

7

## クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) とは

日本再興戦略改訂2015 – 未来への投資・生産性革命 –  
(平成27年6月30日閣議決定)

二. 戦略市場創造プラン テーマ1 : 国民の「健康寿命」の延伸  
(3) 新たに講ずべき具体的施策

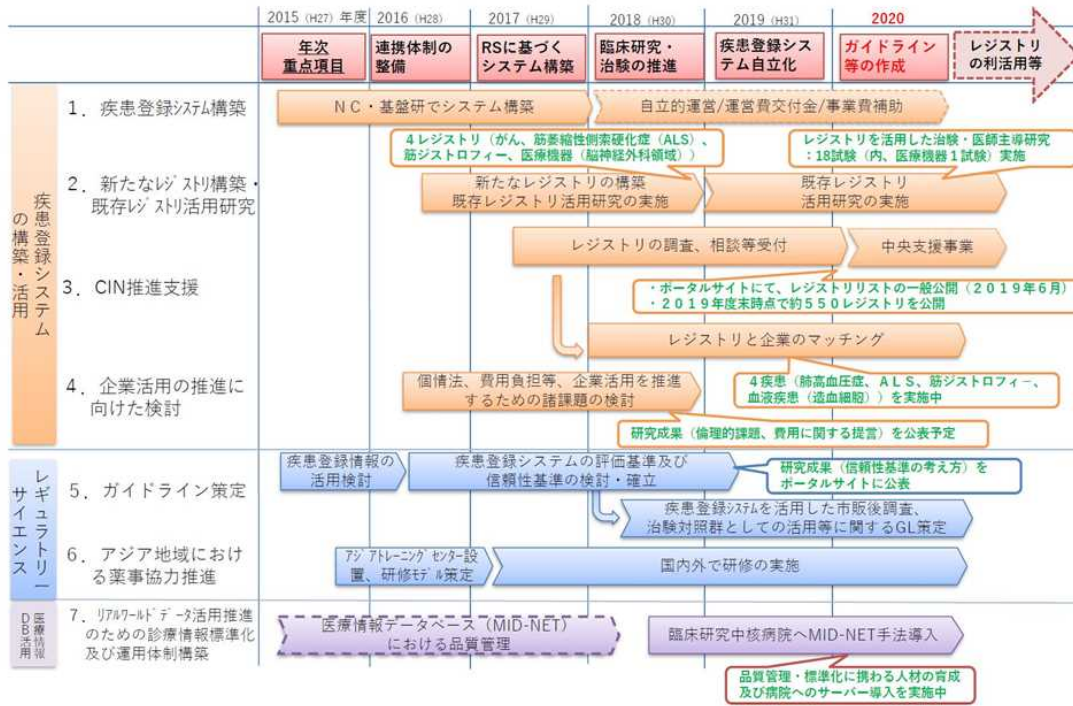
⑧クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築  
(疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備)

諸外国と比べて開発コストが高いという我が国の臨床開発に係る課題を解決し、**新たな臨床開発の手法の構築**を進めることにより、抗がん剤、難病治療薬、バイオ医薬品などの国内開発の活性化を促すとともに海外メーカーを国内開発へ呼び込む。

〜〜〜各種疾患登録情報を利用して、NC、臨床研究中核病院、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構などを中核とする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、**〜〜〜疾患登録情報の企業による活用を推進**する。〜〜

8

「クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN)」  
これまでの主な取組と成果について



第6回 臨床開発環境整備推進会議 厚生労働省資料より

9

## GCPリノベーション

### GCPリノベーションの経緯

ICH E6(R2)改定の際のパブリックコメント募集時(2016年)に、国際的なコンソーシアム等が、EMA及びICHに対してopen letterを提出

### ICH E6(R2)等に対する指摘

- “Lack of focus on issues that are most critical for trial quality”
  - ランダム化のプロセスといった、臨床試験のデザインの立案や実施に際しての臨床的な観点から、臨床試験の質を向上させるべきであることに重点を置くべき
- “Fundamental structural problems with the ICH”
  - “Failure to address mounting concerns”
  - “Lack of transparency”
  - “Lack of engagement with the broader community”

### ICH Reflection on “GCP Renovation”

- 試験のタイプやデータソースの多様化に適切かつ柔軟に対応することが目的
  - 中間解析、外部対照、観察研究、pragmatic trials、等
  - 症例報告書、デジタルヘルスツール、診療報酬データ、患者レジストリ、電子的診療録データベース、等
- ICH E8の近代化及びそれに引き続くE6(R2)の改定

GCPリノベーションセミナー (2020/12/17) 安藤友紀先生ご発表資料より

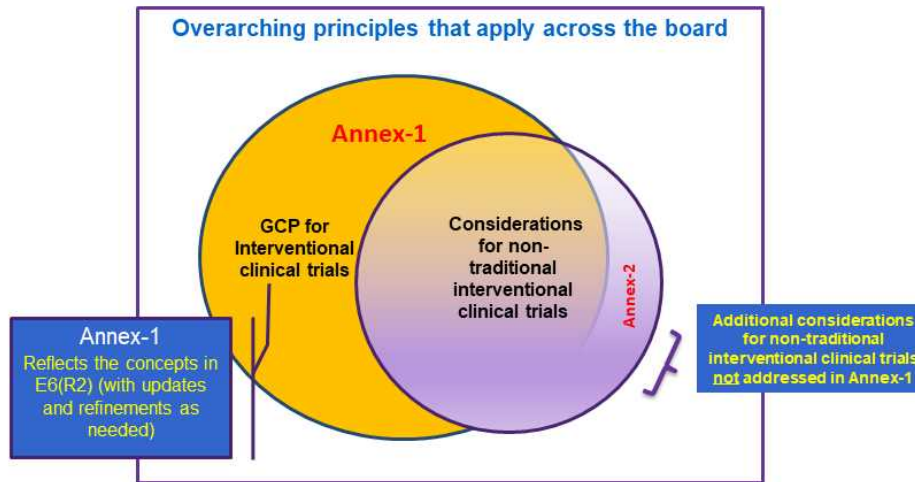
10



## GCPリノベーション

# ICH E6: An Important Global Standard

## Preliminary Conceptual Representation of the Approach to ICH E6(R3)



<https://www.ema.europa.eu/en/events/ich-e6r3-good-clinical-practice-workshop-patients-consumers-pcwp-healthcare-professionals-hcpwp>より 11

## GCPリノベーション

### Overview of ICH E6(R3) Revisions

- **Annex 1 – Interventional Clinical Trials**
  - Considers principles as they relate to the use of unapproved or approved drugs in a controlled setting with prospective allocation of treatment to participants and collection of trial data
- **Annex 2 – Non-traditional Interventional Clinical Trials**
  - Considers principles as they relate to the use of non-traditional clinical trial designs such as **pragmatic clinical trials** and **decentralized clinical trials**, as well as **those trials that incorporate real-world data sources**

<https://www.ema.europa.eu/en/events/ich-e6r3-good-clinical-practice-workshop-patients-consumers-pcwp-healthcare-professionals-hcpwp>より 12



# RWD活用に向けたPMDAの取り組み

## 1. レジストリに関する新たな相談枠の設置

- レジストリ保有者及び開発企業などを主な相談対象者と想定する、複数の相談枠の設置を検討
  - レジストリ保有者に対しては、個別品目の開発に係らない、承認申請などへのレジストリの利活用を前提とした計画の考え方やレジストリの信頼性確保のための一般的な考え方を助言
  - 開発企業等に対しては、レジストリを用いた、個別の開発品目の承認申請などに向けた助言

## 2. RWDを活用した医薬品・医療機器開発に資する製版後のガイドライン作成

- GPSP省令改正 (2018.10.26)
- 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の利用に関する基本的な考え方について (2017.6.9)
- 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 (2018.2.21)
- 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 (2018.12.19)
- PMDAにおける今後の対面助言での経験や海外の調和も考慮しながら、レジストリデータを承認申請等に活用するための基本的な考え方、及び信頼性担保に関する留意点に関するガイドラインを作成

相談の種類	内容
<b>レジストリ活用相談</b> (医薬品・再生医療等製品・医療機器) <信頼性保証担当部署> 【実施件数：6件】	医薬品等の承認申請又は使用成績評価申請への利活用を前提とした計画の考え方及びその際の <u>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の助言</u> を実施
<b>レジストリ使用計画相談</b> (医薬品・再生医療等製品※) <審査担当部署> 【実施件数：0件】 ※※	医薬品・再生医療等製品の承認申請又は再審査申請において、個別品目の有効性およ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、 <u>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</u> を実施
<b>レジストリ信頼性調査相談</b> (医薬品・再生医療等製品・医療機器) <信頼性保証担当部署> 【実施件数：1件】	レジストリを用いた承認申請又は再審査・使用成績評価申請を予定している医薬品等の個別品目について、申請前又は製造販売後調査等開始前にその <u>レジストリの信頼性について確認及び助言</u> を実施

※医療機器については「医療機器臨床試験曜日相談」等の中で対応。【6件実施】  
 ※※医薬品については他の治験相談の中でも同内容について対応。【11件実施】

GCPリノベーションセミナー (2020/12/17) 藤原康弘先生ご発表資料より 13

## 1. CINの背景

## 2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み

## 3. RWEの創出に向けて

- ・ レジストリの利活用
- ・ 利活用の支援機能
- ・ 公益性と倫理
- ・ RWDの今後

# CINの横断的な取り組み

		FY 2016	FY 2017	FY 2018	FY 2019	FY 2020	FY 2021
C A I M N E 横 D 串 班	<b>CIN武田班</b> 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	→					
	<b>CIN林班</b> 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	←	→		AMED 柴田班へ		
	<b>CIN国土班</b> CIN構想の加速・推進を目指したレジストリー情報統合拠点の構築		←	→		MHLW CIN中央支援へ	
JH	6NC連携によるレジストリーデータの活用基盤の構築事業				→		

※ JH: 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部

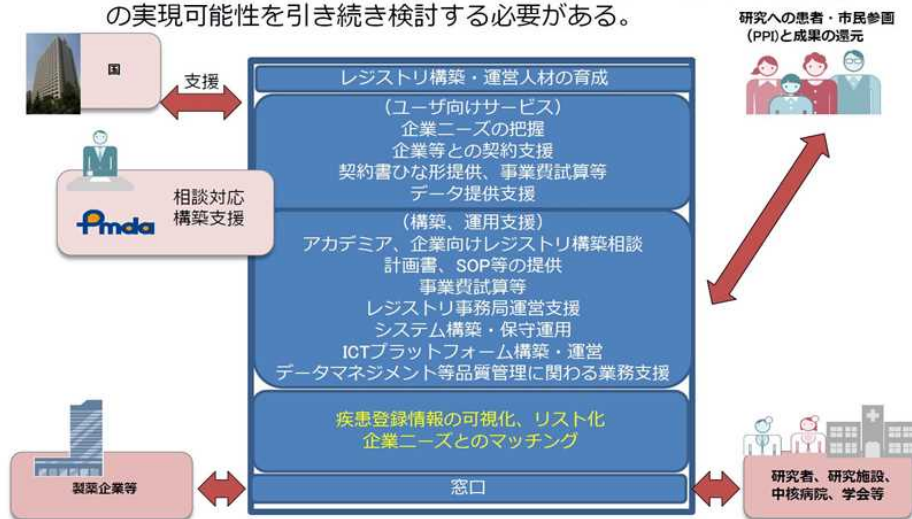
15

# CINの横断的な取り組み



## 中央支援部門の実現可能性を含めた検討の推進

- 本事業で実現した疾患登録情報の「可視化・リスト化」から、疾患登録システムの構築、恒常的な運営の支援に向けて、中央支援部門の実現可能性を引き続き検討する必要がある。



第5回 臨床開発環境整備推進会議 武田伸一先生ご発表資料より

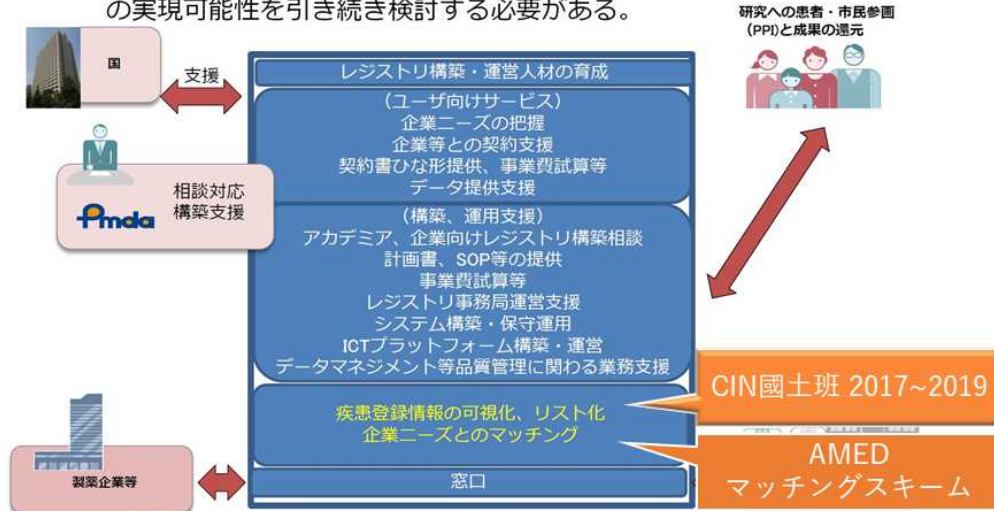
16

# CINの横断的な取り組み



## 中央支援部門の実現可能性を含めた検討の推進

- 本事業で実現した疾患登録情報の「可視化・リスト化」から、疾患登録システムの構築、恒常的な運営の支援に向けて、中央支援部門の実現可能性を引き続き検討する必要がある。



第5回 臨床開発環境整備推進会議 武田伸一先生ご発表資料より

17

# CINの横断的な取り組み

AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) 推進拠点事業  
 “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” <CIN国土班>

事業代表者：国土典宏 (NCGM理事長)  
 臨床研究センター内にCIN推進室を設置  
 2017年8月1日開始

事業計画 (2017~2019年度 2020年度以降はCIN中央支援へ)

- NCGMが代表施設、6NCとNIBIOHNで事業を実施
- 国内の患者レジストリ情報の収集・リスト化及び整理・精査
- レジストリ検索システムの構築・公開及び継続的運営
- レジストリに関する情報発信・活用についてのコーディネートの実施

### 成果

- 国内のレジストリ**684件**の詳細情報を登録 (2020年12月時点)
- レジストリ検索システムで情報を一般公開 (同意が得られた538件)
- レジストリ相談対応窓口をウェブ上に設置
- レジストリの手引きの作成・公開等、情報発信、啓発活動。

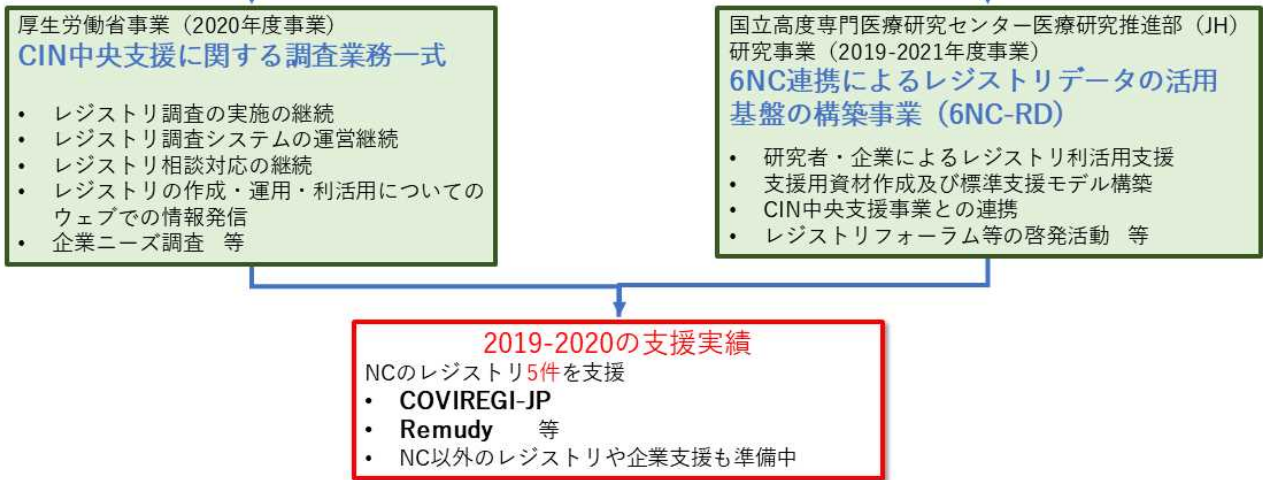


18



# CINの横断的な取り組み

CIN国土班の成果に基づき事業化



## 6NC連携によるレジストリデータの活用基盤の構築事業（6NC-RD）

6NCの人材と経験を活かしたレジストリ支援によってレジストリの利活用と医療開発の促進を図る



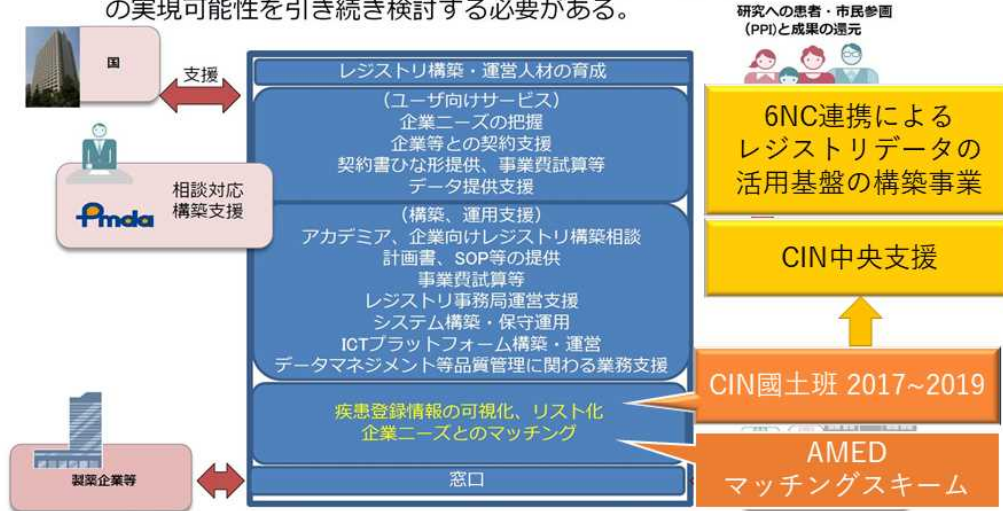


# CINの横断的な取り組み



## 中央支援部門の実現可能性を含めた検討の推進

- 本事業で実現した疾患登録情報の「可視化・リスト化」から、疾患登録システムの構築、恒常的な運営の支援に向けて、中央支援部門の実現可能性を引き続き検討する必要がある。

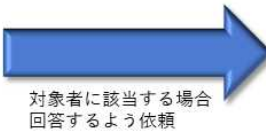


第5回 臨床開発環境整備推進会議 武田伸一先生ご発表資料より

21

# 患者レジストリ及びコホート研究調査

- 対象者  
レジストリ又は  
コホート研究の代表者  
又は代行可能な方



- 学会会員
- 日本内科学会
  - 日本小児科学会
  - 日本皮膚科学会
  - 日本精神神経学会
  - 日本外科学会
  - 日本整形外科学会
  - 日本産科婦人科学会
  - 日本眼科学会
  - 日本耳鼻咽喉科学会
  - 日本泌尿器科学会
  - 日本脳神経外科学会
  - 日本医学放射線学会
  - 日本麻酔科学会
  - 日本病理学会
  - 日本臨床検査医学会
  - 日本救急医学会
  - 日本形成外科学会
  - 日本リハビリテーション医学会
  - 及び上記の主要サブスペシャリティ学会
  - 日本歯科医学会連合傘下の主要臨床系学会
  - 日本疫学会

- NC等職員
- 国立がん研究センター
  - 国立循環器病研究センター
  - 国立精神・神経研究センター
  - 国立国際医療研究センター
  - 国立成育医療研究センター
  - 国立長寿医療研究センター
  - 医薬基盤・健康・栄養研究所
- UMIN-CTRに登録されている観察研究代表者

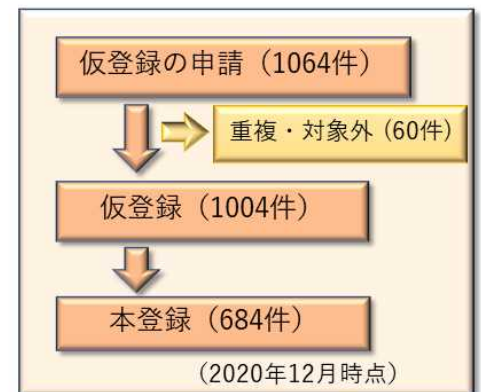
- 本調査における患者レジストリ

「特定の疾患、疾患群、治療や医療機器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。構築済み又は構築中は問わない」

- 本調査におけるコホート研究

「ある定義された集団（「コホート」）に対して、疾患の罹患や死亡などの健康情報を追跡することによって、その要因などとの関連を明らかにする研究」

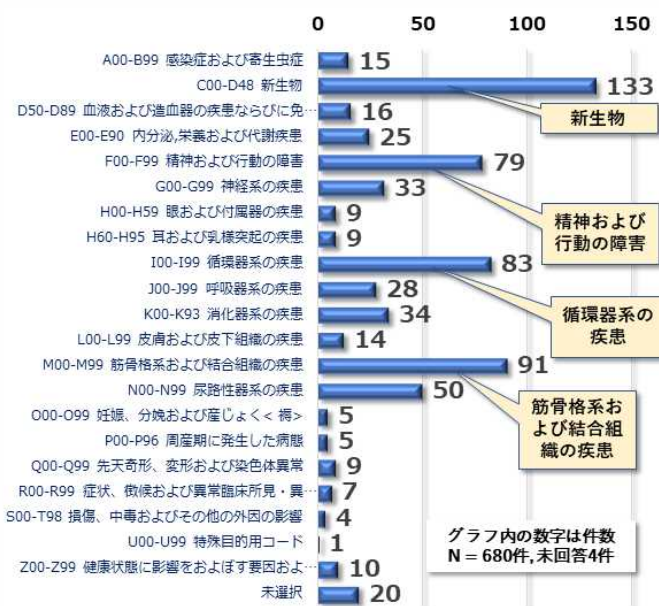
- 治験又は介入研究のデータセット  
及び最終更新日が平成19年以前のもの  
は対象外



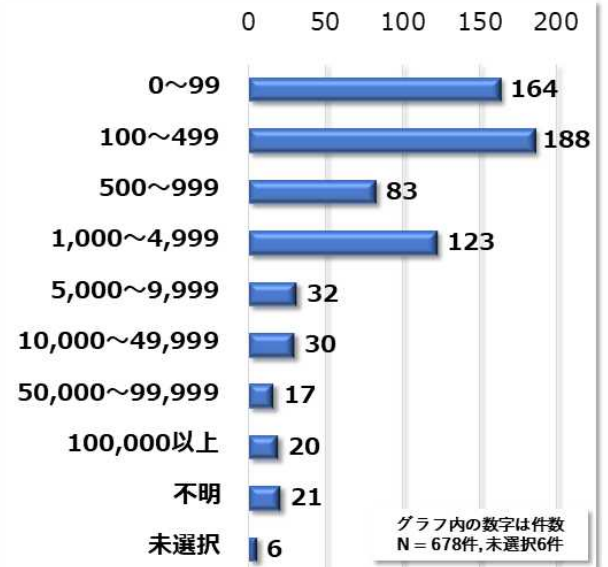
22

# 患者レジストリ及びコホート研究調査

## 対象疾患 (ICD-10 分類)



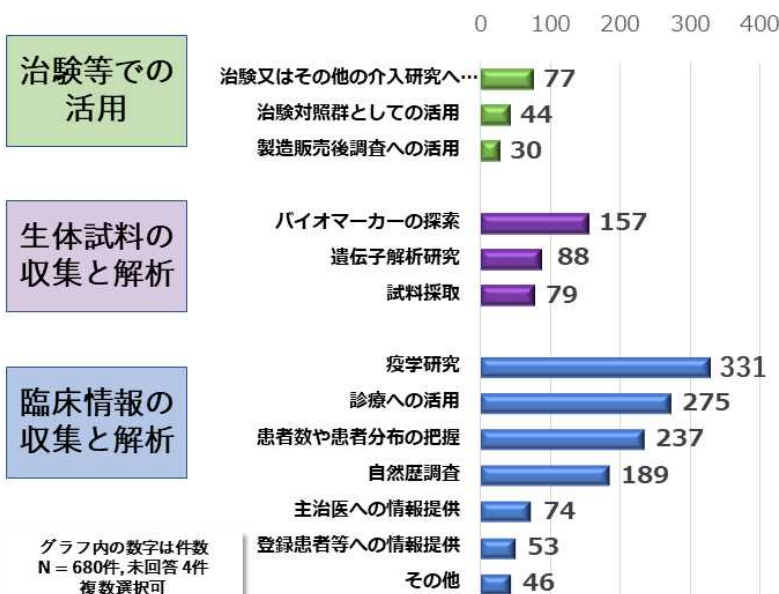
## レジストリ登録者数



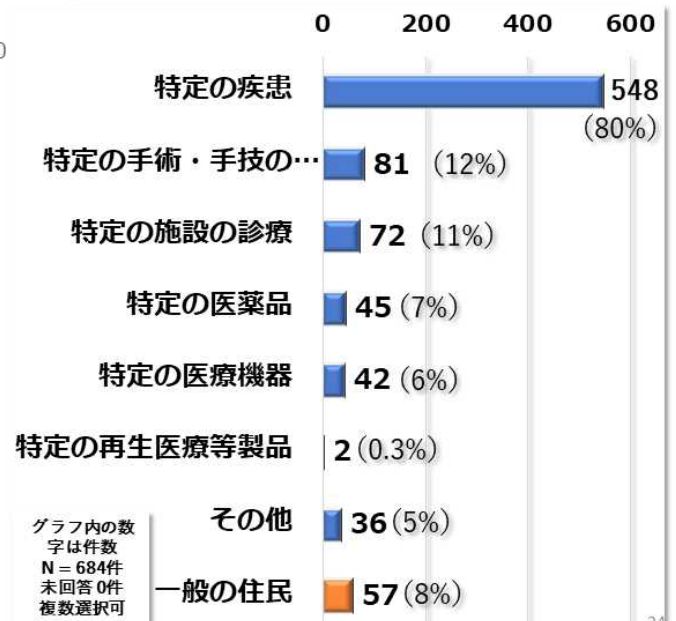
23

# 患者レジストリ及びコホート研究調査

## レジストリの目的



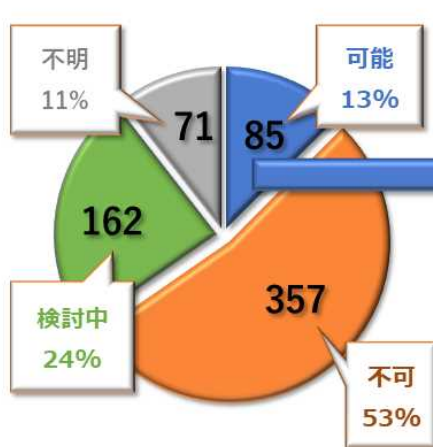
## レジストリの対象



24

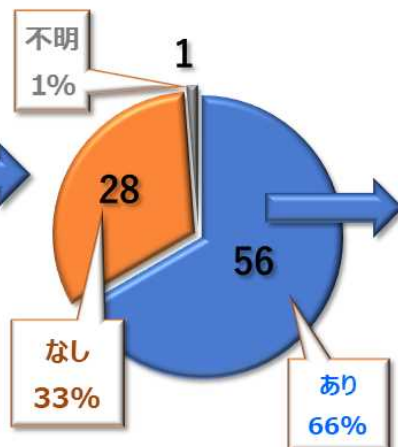
# 患者レジストリ及びコホート研究調査

データの第三者提供の可否



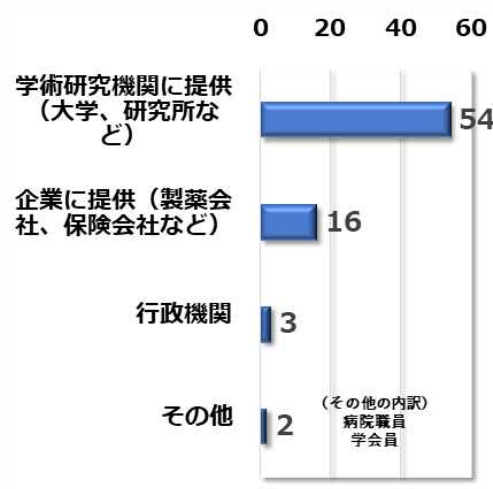
グラフ内の数字は件数  
N = 675件, 未回答9件

データの第3者提供 (提供の実績)



グラフ内の数字は件数  
N=85件

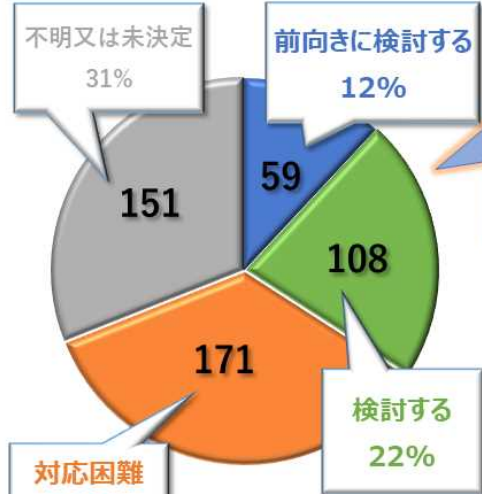
提供先の内訳



グラフ内の数字は件数  
N=56件, 未回答0件

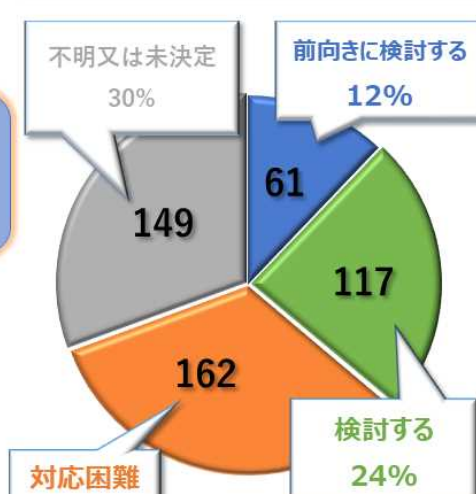
# 患者レジストリ及びコホート研究調査

第三者企業からのレジストリデータの提供依頼への対応



グラフ内の数字は件数  
N = 489件, 未回答0件  
(2019年度の新規設問)

第三者企業からの協働の要望への対応 (レジストリの改修、新規構築、等)



グラフ内の数字は件数  
N = 489件, 未回答0件  
(2019年度の新規設問)

約1/3が好意的



# レジストリ検索システム、情報発信、相談対応



<https://cinc.ncgm.go.jp/>

27

# レジストリ検索システム、情報発信、相談対応

## レジストリ作成と運用の手引き 第1.0版 目次

1. レジストリとは.....1	5.3 既存のレジストリデータ利活用に関する倫理上の注意.....35
1.1 レジストリの定義.....1	5.4 レジストリデータの新規（前向き）収集に関する倫理上の注意.....37
1.2 レジストリの種類.....3	6. パブリック・リレーション.....40
1.3 レジストリの用途.....4	7. 略語集.....41
2. レジストリの企画.....5	
2.1 はじめに.....5	
2.2 構想目的の明確化.....5	
2.3 新規レジストリ構築の妥当性の判断.....6	
2.4 主要なステークホルダーの特定.....7	
2.5 実現可能性の評価.....7	
2.6 運営体制の検討.....8	
2.7 資金計画と必要資金の調達.....12	
2.8 レジストリの品質.....15	
2.9 データ収集項目.....15	
2.9.1 データ収集項目を検討する際の考慮点.....15	
2.9.2 レジストリにおける患者報告アウトカムの使用について.....17	
2.9.3 データ収集項目例.....18	
2.9.4 データ収集項目の考え方：まとめ.....19	
2.10 システム開発.....20	
2.11 レジストリの終了についての検討.....23	
3. レジストリの運営.....24	
3.1 運営開始に向けた手順.....24	
3.2 運営時の手順.....25	
3.3 データ提供時の手順.....25	
3.4 その他.....26	
4. 関連法規、指針等.....27	
4.1 日本国内.....27	
4.2 海外の指針、ガイドライン等.....28	
5. レジストリの収集・利活用に関する倫理上の注意.....30	
5.1 はじめに.....30	
5.2 基本用語と同意のあり方の整理.....30	
5.2.1 レジストリと要配慮個人情報.....30	
5.2.2 同意のあり方に関する概説.....30	
	図目次
	図 1 患者レジストリ利用例.....4
	図 2 レジストリの運営体制例.....9
	図 3 小規模なレジストリ構築例.....12
	図 4 医学系研究一般への同意のあり方.....33
	表目次
	表 1 レジストリの種類.....3
	表 2 CINにおいて想定しているレジストリの用途.....4
	表 3 レジストリ構築に際して事前にチェックすべきデータ群（2019.11 現在）.....6
	表 4 レジストリの運営組織における機能例.....9
	表 5 レジストリの支出費目例.....12
	表 6 システム開発経費の計上手順例.....13
	表 7 データ収集項目の例.....18
	表 8 新規のシステム開発を委託する場合の手順.....20
	表 9 EDCパッケージを利用する場合の手順.....21
	表 10 研究者が自らシステムを作成する場合.....21
	表 11 レジストリ運営終了時の手順.....23
	表 12 レジストリ運営開始手順.....24
	表 13 レジストリ運営時の手順.....25
	表 14 データ提供時の手順.....25
	表 15 インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項.....32
	表 16 医学系指針でオプト・アウトに求められる要件.....34
	表 17 医学系指針でオプト・アウトのために通知または公開する内容.....34
	表 18 略語集.....41

現在改訂作業中  
レジストリの利活用についての内容を追加

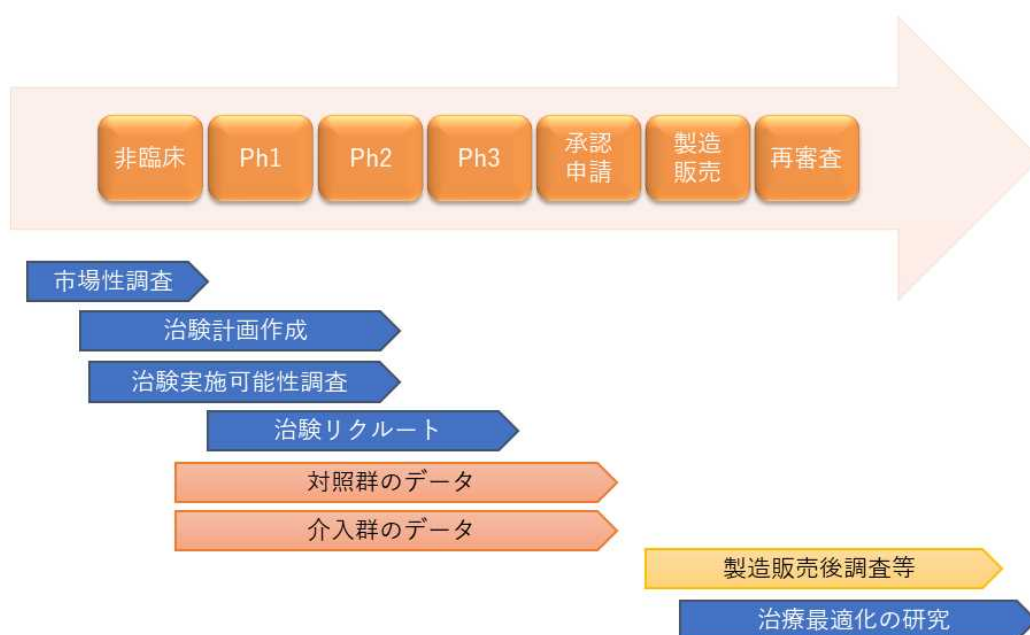
28



1. CINの背景
2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み
3. RWEの創出に向けて
  - ・レジストリの利活用
  - ・利活用の支援機能
  - ・公益性と倫理
  - ・RWDの今後

29

## レジストリの利活用



30

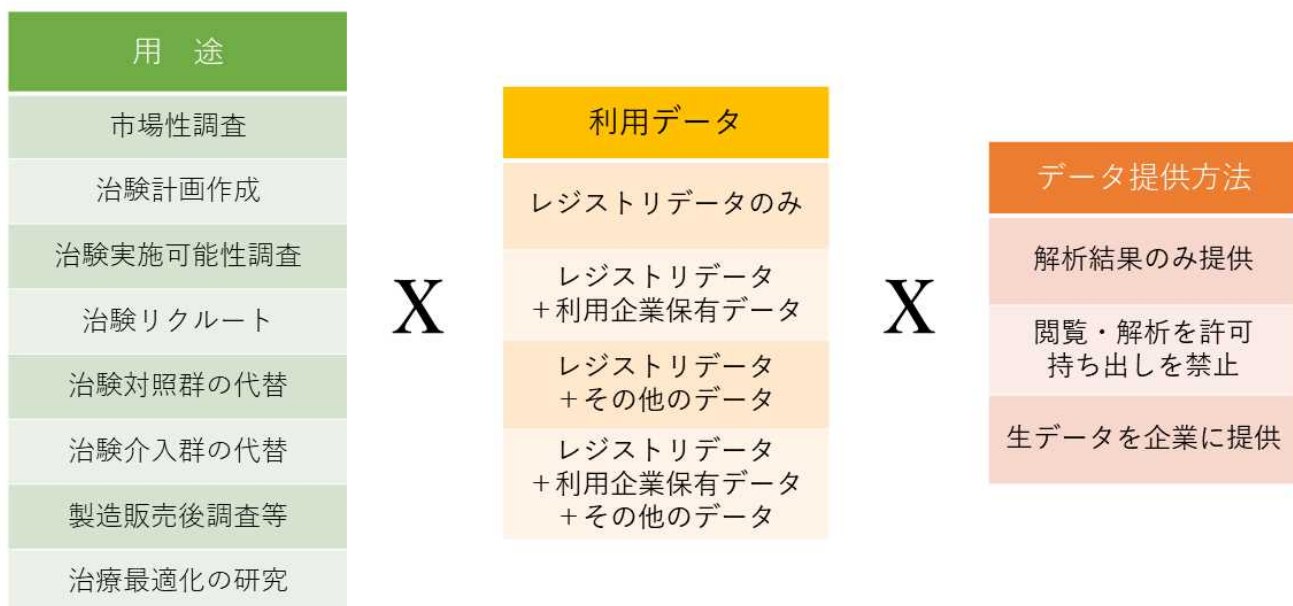
## レジストリの利活用

用途	必要な情報	求められる信頼性水準
市場性調査	全国の推計患者数、発症率、等	高くない
治験計画作成	疾患の自然歴、予後因子、等	高くない
治験実施可能性調査	医療施設別の患者数、等	高くない
治験リクルート	医療施設別の患者リスト、等	高くない
治験対照群の代替	疾患の自然歴、予後因子、等	GCPレベル?
治験介入群の代替	有効性及び安全性のデータ、等	GCPレベル?
製造販売後調査等	安全性のデータ、等	GPSPレベル?
治療最適化の研究	有効性、安全性、医療費、等の各種情報	一定程度以上

薬事に求められる品質は高い

31

## レジストリの利活用



32

第1回 医薬品開発協議会 議事次第

令和2年10月27日(火)  
13時30分～15時30分  
中央合同庁舎4号館11階共用第1特別会議室

- レジストリやビッグデータが全てを解決してくれるとの妄想は捨て、データの信頼性保証を柔軟に考え、希少疾患への活用からスタート
- ✓ 一般的なデータベースの性質として、データ品質とデータの総数の両方を引き上げることは技術的、資金的な困難を伴う。どちらかのレベルを上げるとどちらかは下がるのが普通。そのため、高品質なデータを必要とする規制場面では、比較的少数のデータですむ**希少疾患への活用が現実的。**

第1回医薬品開発協議会 藤原康弘先生ご発表資料より

Common Disease等への安易な適用は慎むべき！

## レジストリの利活用

従来の臨床試験に代わってRWDの活用が期待されうる場合

患者が希少	<ul style="list-style-type: none"> <li>希少疾患</li> <li>希少なサブタイプ 等</li> </ul>
倫理的問題の存在	<ul style="list-style-type: none"> <li>既に普及している治療の適応拡大</li> <li>他療法より優れる一定のエビデンスが既にある場合 等</li> </ul>
RCTへの参加見込みが小	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊婦、小児</li> <li>肝機能低下者、腎機能低下者、高齢者 等</li> </ul>
迅速な対応が必要	<ul style="list-style-type: none"> <li>健康被害が急速に拡大している場合</li> <li>パンデミック 等</li> </ul>
RCTが多数必要	<ul style="list-style-type: none"> <li>多様な併用療法が一般的な場合 等</li> </ul>

# レジストリの利活用事例 – Remudy

- Registry of Muscular Dystrophy
  - 国立精神・神経医療研究センターが運用
  - 筋ジストロフィーの臨床研究・治験の促進を目的に 2009年から登録開始
  - 患者会との連携や国際連携も行っている
  - レジストリデータの信頼性によって
    - DMD自然歴研究（治験レベル）
    - Remudy DMD（製造販売後調査レベル）
    - Remudy KIBAN
- の3階層に分かれている

治験の対象となる患者数・分布の把握  
 試験の実施可能性調査  
 臨床研究・治験への参加者募集  
 自然歴研究

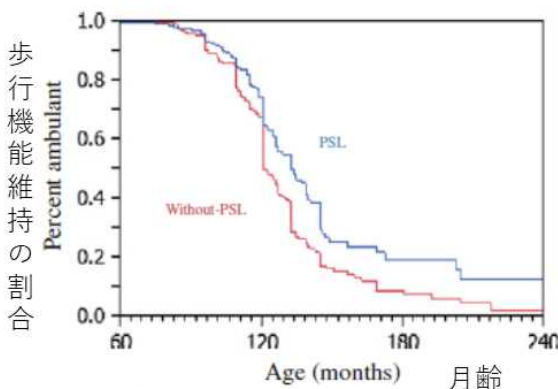
に活用

厚生労働省 審議会スライド、Remudy HPより引用



# レジストリの利活用事例 – Remudy

- レジストリを用いた横断的観察研究を行い、我が国では初めてデュシェンヌ型筋ジストロフィーの自然歴（歩行機能）とステロイド薬の効果を提示した。



	242*	136	8
PSL			
Without-PSL	311**	145	10

	Without-PSL* n = 311	PSL** n = 242
Median age (months) (interquartile 25%–75%)	121 (10.1 yrs) (120–126)	132 (11.0 yrs) (126–138)
Log-rank test	p = 0.0002	
HR	0.67 (95% CI 0.53–0.83; p = 0.0004)	
Adjusted HR	0.64 (95% CI 0.50–0.82; p = 0.0005)	

ナショナルヒストリーデータが得られる  
 →ナショナルレジストリの強み

J Neurol (2013) 260:3023–3029 36



# レジストリの利活用事例 – Remudy



## 選択的PPAR $\delta$ 調節剤 ASP0367(MA-0211)

選択的PPAR $\delta$ 調節剤 ASP0367/MA-0211 原発性ミトコンドリアミオパチー治療薬としての開発について米国FDAからファストトラック指定を取得

- ・海外で臨床開発開始
- ・国内開発を想定し、MA-0211関連のバイオマーカー探索（血液、画像）が必要



## AMEDマッチングスキームの活用

- ・Remudyでプロトコル作成（Remudy DMDと連携可能に）
- ・企業とのバイオマーカー探索のための共同研究開始予定
- ・短期間での前向きコホート研究
- ・バイオマーカー探索については企業資金提供

アステラス製薬ウェブサイト、第6回臨床開発環境整備推進会議 資料より

37

# レジストリの利活用事例 – Remudy

- ・ビルトラルセンの医師主導治験ではRemudy KIBANを用いて、効率的に被験者を集積することに成功
- ・ビルトラルセンの条件付き早期承認制度の適用を受けて、レジストリを用いた製造販売後調査を行うため、**多施設共同研究としてRemudy DMDを新規に立ち上げ**



- ・企業への情報提供を含めた層別同意取得
- ・有害事象・有効性評価等収集項目の再検討
- ・データの安全性・信頼性担保のためのEDCの選定・モニタリング等の再検討

## 【精神・神経センター】DMDのレジストリ構築-「ビルテプソ」を長期的評価

2020年07月03日（金）

B! 0 ツイート いいね! 0

条件付き早期承認制度で3月に承認を取得した日本新薬の核酸医薬品「ビルテプソ点滴静注」（一般名：ビルトラルセン）の効果や安全性を長期的に評価するレジストリの骨格が固まった。国立精神・神経医療研究センター（NCNP）がデータセンターとなって、多施設のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者情報を集積するレジストリ「Remudy-DMD」を新たに立ち上げる。NCNPトランスレーショナル・メディカルセンター長の小牧宏文氏が6月30日、ウェブセミナーで概要を明らかにした。

ビルテプソには、条件付き早期承認制度が適応され、第II相臨床試験までのデータで承認された。治験症例に限られることから、承認条件には全症例での使用成績調査の実施や有効性・安全性の確認を目的とした臨床試験の実施、国内レジストリを用いた調査の実施が義務づけられた。

薬事日報 ウェブサイトより引用

38

# レジストリの利活用事例 - JAPHR

- 肺高血圧症患者レジストリ  
Japan Pulmonary Hypertension Registry
- 2012年度より厚生労働科学研究費補助金をうけて開始
- 2018-2019年度のAMED CIN推進支援事業産学官共同レジストリ利活用プロジェクトのサポートを受けて産官学連携の体制整備を行い、現在はその支援を受けた**特定非営利活動法人Japan PH Registry**が運営



研究依頼

解析結果の提供

製薬企業

継続可能なレジストリの構築

<http://www.japanph.com/japhr/> 39

# レジストリの利活用事例 - JAPHR



Circ J 2018; 82: 275–282  
doi:10.1253/circj.CJ-17-0139

ORIGINAL ARTICLE  
Pulmonary Circulation

## Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Yuichi Tamura, MD; Hiraku Kumamaru, MD; Toru Satoh, MD; Hiroaki Miyata, PhD; Aiko Ogawa, MD; Nobuhiro Tanabe, MD; Masaru Hatano, MD; Atsushi Yao, MD; Kohtaro Abe, MD; Ichizo Tsujino, MD; Keiichi Fukuda, MD; Hiroshi Kimura, MD; Masataka Kuwana, MD; Hiromi Matsubara, MD; Koichiro Tatsumi, MD on behalf of the Japan PH Registry (JAPHR) Network

Table 5. Estimated Relative Risk of Improvement at First Follow-up RHC†

Improvement index	Relative risk	P-value
Mean PAP	1.98 (1.37–2.84)	<0.001
Cardiac index	1.90 (1.32–2.73)	<0.001
PVR	1.39 (1.06–1.81)	<0.02
All 3 indices	5.27 (2.68–10.36)	<0.001

†In the upfront combination therapy group vs. the regular treatment group. RHC, right heart catheterization. Other abbreviations as in Table 2.

- レジストリを用いて、肺高血圧症患者における生存率や治療について後ろ向きに検討。
- 日本人患者の3年生存率が国外と比較して良好であること、単剤療法 (monotherapies) と初期併用療法 (upfront combination therapy) との比較において初期併用療法で5.27倍の血行力学的改善を認めたことを報告。

日本では治療薬の制限が少ないことが背景  
→ナショナルレジストリの強み

→国際的なガイドラインへも寄与

Tamura et al. Circulation Journal 2018 ; 82: 275 – 282  
Galiè et al. European Respiratory Journal 2019; 53: 1801889



# レジストリの利活用事例 - COVIREGI-JP

目的	本邦におけるCOVID-19患者の臨床像及び疫学的動向を明らかにする
対象	COVID-19と診断され、医療機関において入院管理されている症例
期間	2020年1月～ 現在
解析・検討内容	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19の臨床像、経過、予後</li> <li>重症化危険因子の探索</li> <li>薬剤投与症例の経過と安全性</li> </ul>
寄与	将来の予防法・治療法の開発などの際に活用可能な基礎データとなる。

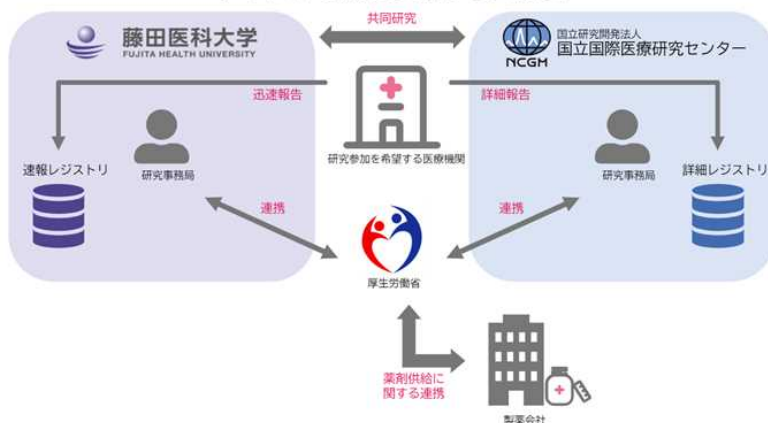


2021年1月12日時点  
 参加施設数： 890 施設  
 登録開始施設数： 647 施設  
 登録開始症例数： 24,017 例



# レジストリの利活用事例 - COVIREGI-JP

レジストリ研究に関する全体図



調査項目 (Day 1, Day 4, Day 8, Day 15, Day 22, Day 29)

- 年齢、性別、基礎疾患
  - 入院時の徴候・症状・検査
  - 呼吸数、酸素飽和度、体温など
- 抗SARS-CoV-2薬投与状況
  - 投与なし・ファビピラビル・レムデシビル・シクレソニド 他
- 入院経過と転帰
  - 酸素投与・人工呼吸器管理・ECMO管理
  - 軽快・後遺症あり・死亡
- 有害事象
  - 程度・転帰



Webで公開されているISARICのテンプレートの収集項目を参考に作成

国内外で多数のCOVID-19関連のレジストリが存在しており、国内外での動きをcatch upしていくことが重要

ナショナルレジストリ  
国際協調を見据えたレジストリ



# レジストリの利活用事例 - COVIREGI-JP

## 参加施設以外からの相談および依頼

・政府：  
厚生労働省 予防接種部会

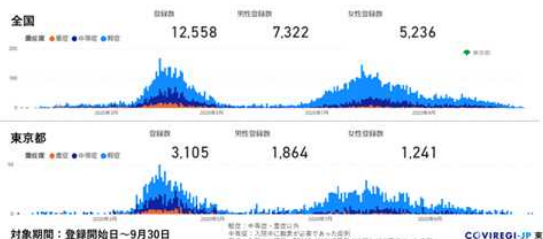
「新型コロナウイルスワクチンの接種順位等について」  
第41回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会資料より

### 新型コロナウイルス感染症のリスク(国内の知見)

- 国立国際医療研究センターが主導となり、COVID-19 レジストリ研究が進められており、新型コロナウイルス感染症で入院した国内の症例を対象に、さまざまな基礎疾患についてのリスクを評価している。
  - 60歳以上の方は60歳未満の方と比較して、押し並べて死亡リスクが高いという評価結果が得られた。
  - また、各年齢群の中で、基礎疾患のある方は基礎疾患のない方と比較して死亡のリスクが高かった。
- ※ 2020年9月3日までにCOVIREGI-JPに登録完了した症例の内、5月31日までに入院した症例を抽出。  
※ 以下に示す基礎疾患別の死亡リスクは、レジストリのデータを単純に集計したものであり、年齢や性別の分布、基礎疾患の重症度などについて考慮して解析した結果ではない。また症例数が限られていることから、リスクの値は一定の誤差を含んでいる。

### 症状出現日別登録数(全国・東京都)

・全国の登録症例数のうち東京都は約25%を占めている。  
・全国、東京都ともに、第1波に比べて第2波は中等症・重症患者が少なかった。



### 東京iCDC

COVIREGI-JP  
東京都データ

・地方自治体：  
東京iCDCからデータ提供依頼

### その他

- ・学会：独自調査の参加協力依頼（HPで周知）
- ・企業：製薬会社A 共同研究開始  
製薬会社B, C 共同研究の交渉開始

43

## 日本におけるレジストリデータの承認申請への活用事例 -胸部大動脈瘤に対する大動脈用ステントグラフト-

平成24年12月7日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室

遠位弓部大動脈瘤及び胸部下行大動脈瘤の外科手術成績と本品を使用した血管内治療成績を比較し、本品の有効性及び安全性を評価することを目的として、多施設共同オープン試験を本邦11施設で実施。

ヒストリカルコントロール群は、日本成人心臓血管外科手術データベース（Japan Adult Cardiovascular Surgery Database「JACVSD」）に登録されたデータの中で、外科手術（人工血管置換術）又は未承認のステントグラフト治療（経皮的ステントグラフト内挿術）を本試験の試験実施医療機関で行った患者のデータを対象に抽出。



既存のレジストリを利活用

審査報告書、JVCVDウェブサイトより

### 審議結果報告書

- 【類別】 機械器具 07 内臓機能代用器  
【一般的名称】 大動脈用ステントグラフト  
【販売名】 カワスマNajuta胸部ステントグラフトシステム  
【申請者】 川澄化学工業株式会社  
【申請日】 平成23年8月10日（製造販売承認申請）

表1. 患者背景及び血管特性 (PPS)

項目	治験群 (n=111)	外科手術群 (n=78)	既存治療群 (n=211)
年齢	72.9±7.12*	69.9±9.47	71.2±8.21
身長 (cm)	161.3±8.20	160.5±9.16	160.9±8.28
体重 (kg)	61.7±11.61	61.5±10.37	62.8±11.17
性別			
男	91 (82.0%)	61 (78.2%)	172 (81.5%)
女	20 (18.0%)	17 (21.8%)	39 (18.5%)
大動脈瘤の位置			
遠位弓部	74 (66.7%)	54 (69.2%)	124 (58.8%)
下行	37 (33.3%)	24 (30.8%)	87 (41.2%)
大動脈瘤の形状			
紡錘状	28 (25.2%)	34 (43.6%)	74 (35.1%)
囊状	83 (74.8%)	44 (56.4%)	137 (64.9%)
大動脈瘤の拡張			
5 mm/年以上	75 (67.6%)	8 (10.3%)	13 (6.2%)
5 mm/年未満	18 (16.2%)	4 (5.1%)	6 (2.8%)
不明	18 (16.2%)	66 (84.6%)	192 (91.0%)

\*平均値±標準偏差

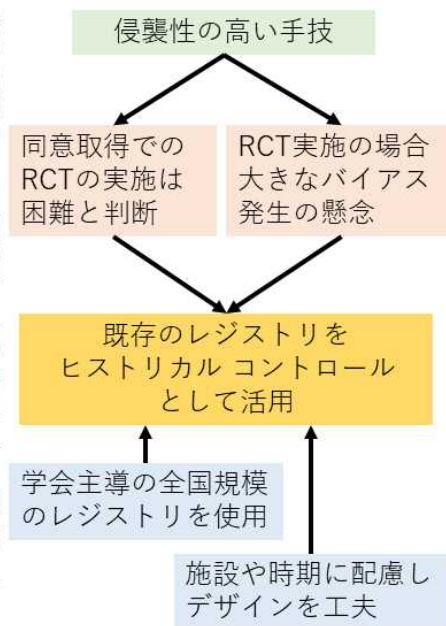
44

# 日本におけるレジストリデータ(RWD)の承認申請への活用事例

-胸部大動脈瘤に対する大動脈用ステントグラフト-

本品及び本治療法を評価する試験として、被験者の偏りを防ぐために無作為化比較試験法について検討した。しかしながら、胸部大動脈瘤の手術は、開胸による大動脈の露出を要し**侵襲性の高い手技**であるため、鼠径部の切開のみで施行される血管内治療術とは治療直後の状態が著しく異なることが予想された。また、侵襲性が大きく異なると考えられる2つの治療法のいずれかが適用される状況での**同意取得は困難**であると考えられた。以上より、**無作為化比較試験の実施は極めて困難であると判断**した。外科手術を対照とした非無作為比較試験を実施した場合には、高齢者やリスクの高い患者などが血管内治療術に偏る可能性が考えられ、**評価に大きなバイアスが生じる可能性が懸念**された。そのため、**比較対照群として学会（日本血管外科学会）主導で実施された過去の外科手術成績に関する疫学調査結果を利用し、その中から当該臨床試験の比較対照群として使用可能なデータを抽出して対照群とする、ヒストリカルコントロール試験の実施を検討した。**本品を留置した試験群と**同一施設**においてステントグラフトが**恒常的に使用される前**の外科手術のデータを用いて、本機器の適応である大動脈瘤の**治療成績に係る因子や施設間の技術差などのバイアスをなるべく排除するよう配慮した**上で、疫学的調査をヒストリカルコントロールとする試験デザインとした。

審査報告書より 下線は発表者



45

# 日本におけるレジストリ(RWD)データの承認申請への活用事例

-多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムス-

審査報告書  
平成 25 年 5 月 17 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

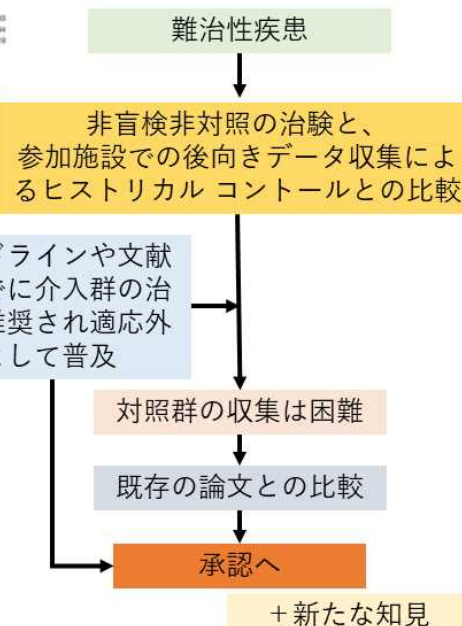
【販 売 名】 プロダラフカプセル 0.5 mg、同カプセル 1 mg  
【一 般 名】 タクロリムス水和物  
【申 請 者 名】 アステラス製薬株式会社

RHEUMATOLOGY  
Original article  
Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/ dermatomyositis: a single-arm clinical trial  
Kazuki Takada<sup>1</sup>, Yoshinori Katada<sup>2</sup>, Satoshi Ito<sup>3</sup>, Taichi Hayashi<sup>4</sup>, Jun Kishi<sup>5</sup>, Kenji Itoh<sup>6</sup>, Hiroyuki Yamashita<sup>7</sup>, Michito Hirakata<sup>8</sup>, Kimito Kawahata<sup>9</sup>, Atsushi Kawakami<sup>10</sup>, Norihiko Watanabe<sup>11</sup>, Tatsuya Atsumi<sup>12</sup>, Yoshinari Takasaki<sup>13</sup> and Nobuyuki Miyasaka<sup>14</sup>

- 非盲検非対照下でタクロリムスとステロイド剤併用時の有効性及び安全性を検討
- 外部対照としてステロイド剤単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集したHistorical control 群を設定
- マッチングを行った上で併用治療と比較する計画とされたが**症例集積が困難**であった。
- 併用治療及びステロイド剤のみによる初期治療が行われた患者を対象として生存率が記載された**公表文献5報のデータと比較した結果より、本剤の有効性について、考察した。**
- 医師主導試験の試験事務局が236の医療機関及び診療科に対して実施した「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する活動性間質性肺炎の治療に関する調査」において、臨床現場において免疫抑制剤とステロイド剤の**併用治療が広く適応外使用されている実態**が明らかとなった。

審査報告書、Rheumatology. 2020 May 1;59(5)1084-1093より

46





## 日本におけるレジストリ(RWD)データの承認申請への活用事例

医薬品名	適応	承認年月	レジストリの利用方法	背景
アルグルコシダーゼ アルファ	糖原病Ⅱ型 (GSDⅡ)	2007年 4月	海外の未治療乳児型糖原病Ⅱ型患者研究でレトロスペクティブに収集した患者データを外部対照に利用	希少疾患 乳幼児型は特に重篤 既存治療は対症療法のみ
アルガトロバン 水和物	ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) 2型	2011年 5月	レトロスペクティブに収集した患者データ(介入群と同一施設、同一基準)を外部対照に利用	希少疾患 重篤な疾患
アスホターゼ アルファ	低ホスファターゼ症	2015年 8月	米国のレトロスペクティブなコホート研究の自然歴データを外部対照に利用	希少疾患 既存治療は対症療法のみ

いずれも希少疾患  
(国内の試験のみでの評価は困難)

海外のレジストリを対照群として利用

海外との疾患定義、診断方法、治療法、患者背景の違いに留意する必要

47

1. CINの背景
2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み
3. RWEの創出に向けて
  - ・ レジストリの利活用
  - ・ 利活用の支援機能
  - ・ 公益性と倫理
  - ・ RWDの今後

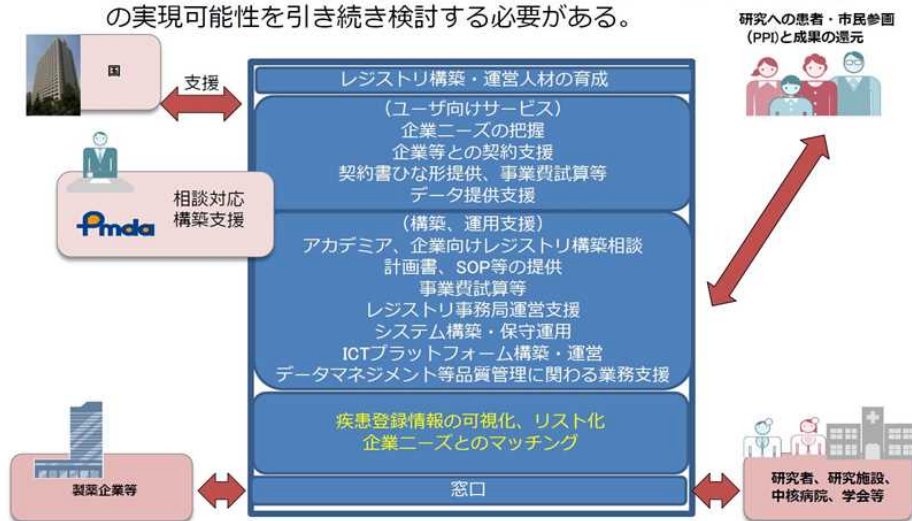


# CINの横断的な取り組み



## 中央支援部門の実現可能性を含めた検討の推進

- 本事業で実現した疾患登録情報の「可視化・リスト化」から、疾患登録システムの構築、恒常的な運営の支援に向けて、中央支援部門の実現可能性を引き続き検討する必要がある。



第5回 臨床開発環境整備推進会議 武田伸一先生ご発表資料より

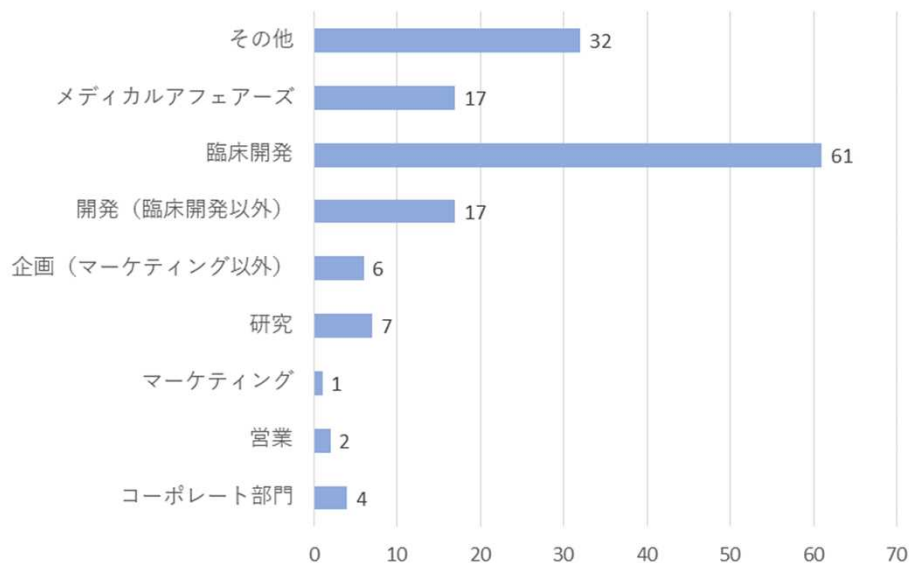
## レジストリ利活用アンケート

特定の医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発における  
レジストリの利活用についてのアンケート調査

- 調査対象：医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発企業又は部門
- 実施時期：2019年12月～2020年1月
- 協力団体  
日本製薬工業協会及び関連団体  
日本医療機器産業連合会及び関連団体  
再生医療イノベーションフォーラム及び関連団体  
日本医薬品卸売業連合会  
日本歯科器械工業協同組合  
日本歯科材料工業協同組合  
日本臨床検査薬協会
- 124の企業又は企業の部門から回答

## レジストリ利活用アンケート 回答者の所属部門

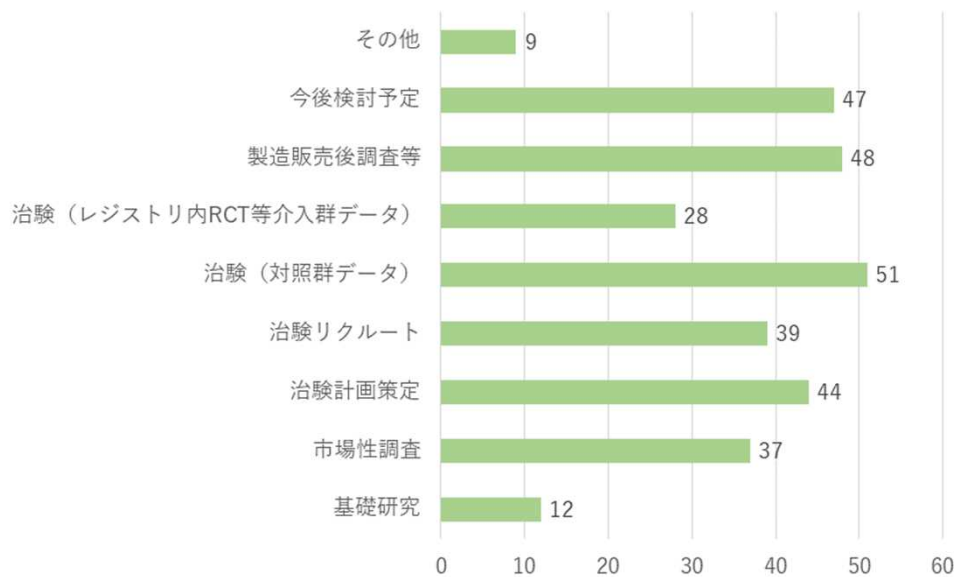
全体 (n=124)



51

## レジストリ利活用アンケート レジストリの用途

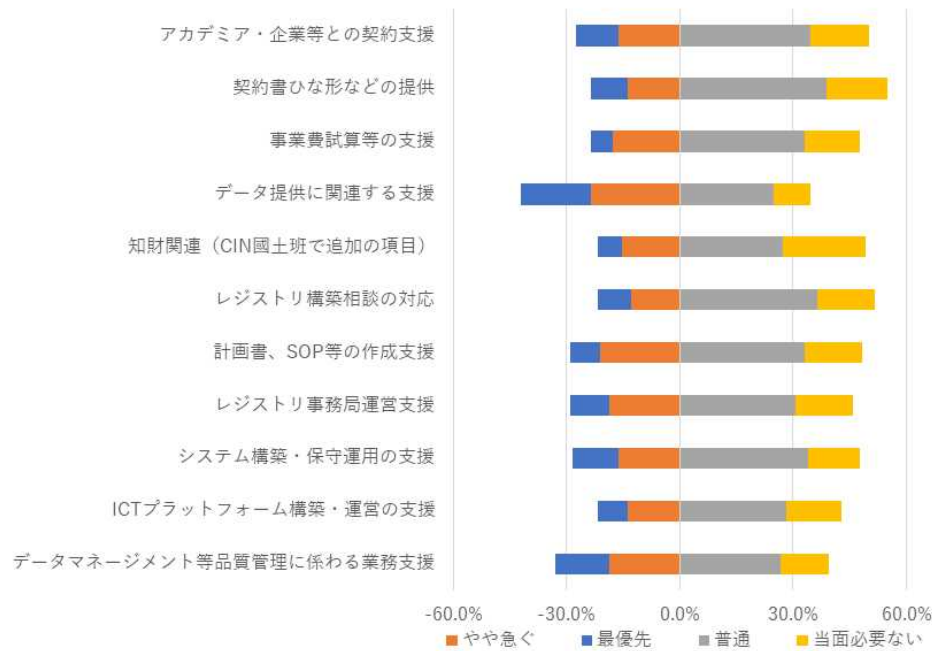
全体 (n=124)



52

# レジストリ利活用アンケート 要望する中央支援機能

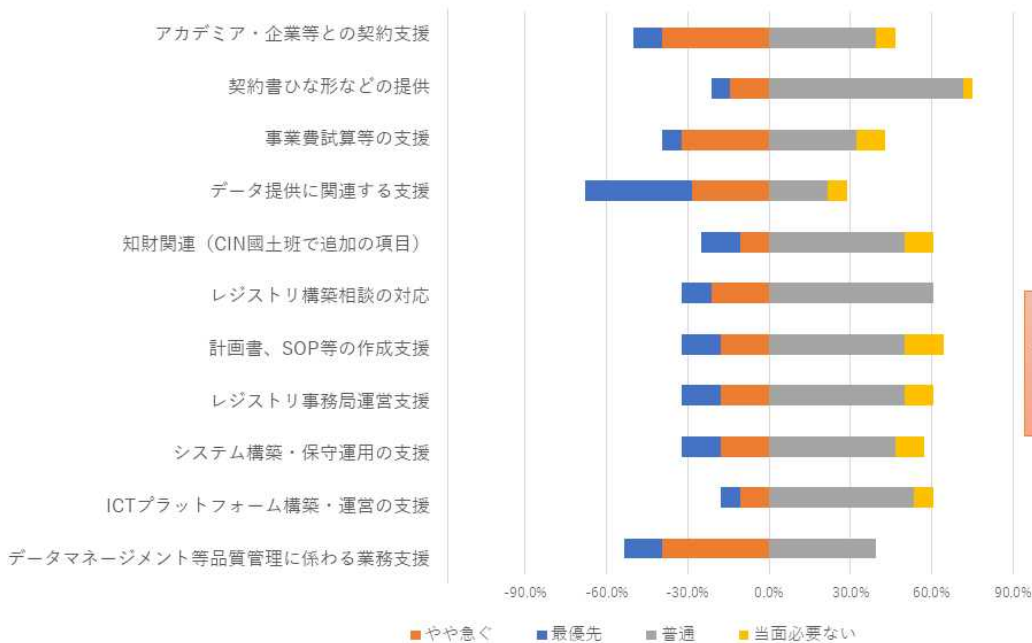
全体 (n=124)



多くの支援項目が  
普通程度以上に必要  
と認識されていた  
↓  
6NC-RD事業で  
検討、準備中

# レジストリ利活用アンケート 要望する中央支援機能

レジストリの利活用を検討している開発シーズありと回答した者 (n=28)



開発シーズありと回  
答した者では、不要  
と考える支援がさら  
に少なかった。



# 6NC連携によるレジストリデータの活用基盤の構築事業（6NC-RD）

6NCの人材と経験を活かしたレジストリ支援によってレジストリの利活用と医療開発の促進を図る



## 1. CINの背景

## 2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み

## 3. RWEの創出に向けて

- ・ レジストリの利活用
- ・ 利活用の支援機能
- ・ 公益性と倫理
- ・ RWDの今後

# 診療情報利用の公益性に関する意識調査

Original Research

DIA

## Public Attitudes Toward the Secondary Uses of Patient Records for Pharmaceutical Companies' Activities in Japan

Therapeutic Innovation & Regulatory Science  
1-8  
© The Author(s) 2019  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/2168479019872143  
trs.sagepub.com

Haruka Nakada, JD, PhD<sup>1</sup>, Yusuke Inoue, MPH, PhD<sup>2</sup>,  
Keiichiro Yamamoto, PhD<sup>3</sup>, Kenji Matsui, MD, PhD<sup>4</sup>,  
Tsunakuni Ikka, PhD<sup>1</sup>, and Shimon Tashiro, PhD<sup>1</sup>

実施時期：2017年4月4日～5日  
対象：日本国内在住の成人男女  
方法：インターネットでオンラインの質問票に回答

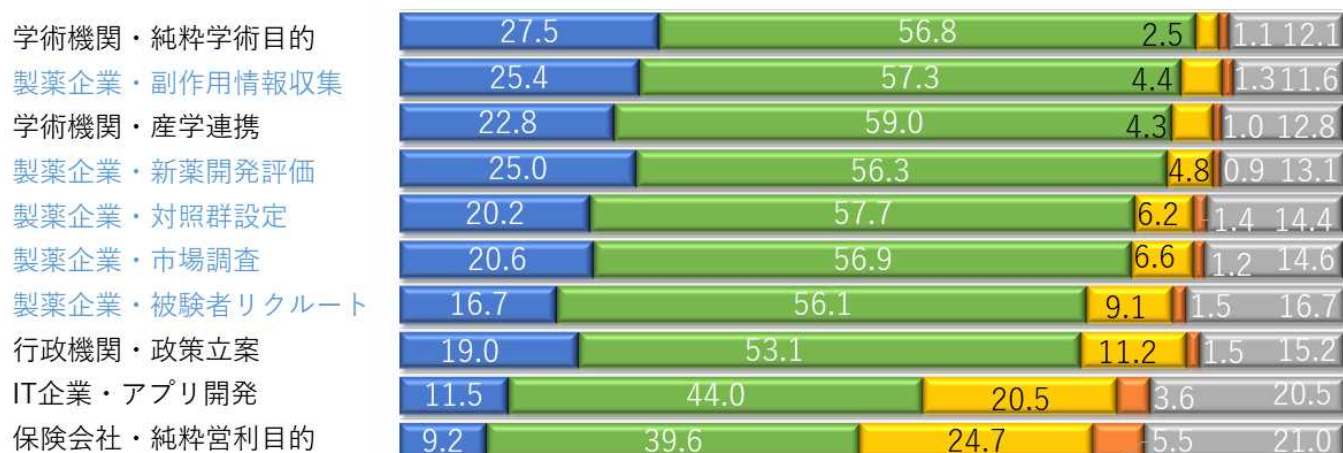
57

## 診療情報利用の公益性に関する意識調査

- ◆副作用情報収集は学術目的に次ぐ高い公益性の評価
- ◆開発目的利用の公益性も高く評価

- 非常に世の中の役に立つと思う
- 世の中の役に立つと思う
- あまり世の中の役に立つと思わない
- まったく世の中の役に立つと思わない
- わからない

(数字は%、N=3,000)



58

## 原則として医療情報の利用には適切な同意が必要

### 個人情報保護法 等の適用

利用への本人の同意が必要

単に氏名等の個人識別子をコード化しただけでは要配慮個人情報が含まれることを否定できず、個人情報法の適用となる。

## 適切な同意に基づかない医療情報の利用が可能となりうる場合

### 学術研究目的

#### 医学系指針 等の適用

情報公開  
提供記録の作成  
倫理審査 等

### 医療分野の 研究開発目的

#### 次世代医療基盤法 の適用

データ提供についての通知  
認定事業者による匿名加工  
事業者設置委員会での審査

### 個別法に 基づく利用

#### 薬機法等の 個別法の適用

製造販売後調査等において  
個別法でデータ提供の義務が  
課されている場合 等

59

## レジストリの個別症例データを企業が開発目的で利用するには

- 原則として適切な同意が必要（個人情報法の適用）
- 適切な同意なしでの利用は限定的（医学系指針／次世代医療基盤法／薬機法等）
- 企業の二次利用に備えて本人同意を取得する場合は、  
オプトインで、次の点について同意を得る：
  - ① 商業目的を含む多様な用途で将来利用されうること  
（利用主体に企業を含みうること）
  - ② 他機関へのデータ提供が伴いうること
  - ③ 海外へのデータ提供が伴いうること  
（グローバル企業の利用の場合）

60



## ※適切な同意がない非学術研究の場合

原則として、企業等が利活用の主体となる非学術研究の場合には、利活用できない。

ただし、以下のオプションは残る（医学系指針p.7）：

### • ア 法令の規定により実施される研究

例：がん登録等の推進に関する法律に基づく全国がん登録データベース及び都道府県がんデータベース等のほか、感染症の予防及び感染症患者に対する医療に関する法律に基づく感染症発生動向調査、健康増進法に基づく国民健康・栄養調査など

### • イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

例：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、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、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令、医療機器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、再生医療等製品の臨床試験の実施の基準に関する省令、再生医療等製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

### • ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

- ① 既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報
- ② 既に匿名化されている情報（特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る。）
- ③ 既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報

61

## 1. CINの背景

## 2. 国立国際医療研究センターのCINへの取り組み

## 3. RWEの創出に向けて

- レジストリの利活用
- 利活用の支援機能
- 公益性と倫理
- RWDの今後

# レジストリ (RWD) の今後

## 入力の労力 主として手入力

- 現場の負担
- 人手不足
- 入力遅延

## データの質 項目/入力率/正確性

- 手作業による誤入力
- 必要情報の探索の困難性
- ローカルコードの使用



## EMRやデバイスからの自動転送の導入・促進

検査データ、処方データ等、  
既に構造化されているデータでは実現可能

- ★入力労力の削減
- ★誤入力の抑制
- ★即時性の実現

## 1次データの構造化促進

非構造化部（フリーテキスト等）の構造化、標準項目の設定

★標準項目を入力するテンプレートをEMR内に設置してデータを構造化

（導入・変更を簡易に行えるテンプレートの開発が重要。  
現在のEMRのテンプレートは稼働までが高コスト。）

- ★標準コードの普及促進
  - ★診療の質の向上にも貢献
- 標準項目の設定には学会の役割が重要

63

# RWDの構造化と自動収集

## The BioFire® FilmArray® System

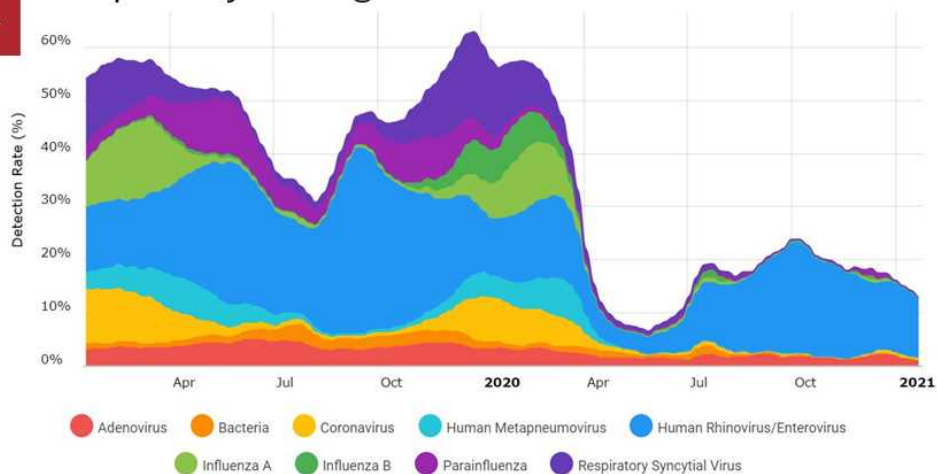
The Fastest Way to Better Results

The BioFire System is the new standard for syndromic infectious disease diagnostics. Simple, fast, and comprehensive, the BioFire System delivers accurate results in about one hour. The right test, the first time can impact all areas of patient care. Healthcare providers can see faster diagnoses and improved antibiotic stewardship. Labs can see improved efficiency and reduced costs and downstream testing.



構造化データの生成と自動収集の仕組みによって  
大規模で有用なデータを即時性を持って収集可能

## Respiratory Pathogen Trends



[https://syndromictrends.com/metric/panel/rp/percent\\_positivity/organism/main](https://syndromictrends.com/metric/panel/rp/percent_positivity/organism/main)より

64





# RWDの構造化と自動収集



67

ご清聴ありがとうございました

## 【第二部】

### 医薬品等規制調和・評価研究事業 研究事例

座長：佐瀬 一洋

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー  
矢守 隆夫

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

# 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

柴田 大朗

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 生物統計部長

## 【要旨】

近年、医薬品や医療機器等の開発・評価へのReal World Data(RWD)の利活用を試みる動きが活発化している。また、厚労省のClinical Innovation Network事業の一環として、国立高度専門医療研究センターでも患者レジストリの整備が進んでいる。実は以前より薬事承認申請・承認審査の場面でRWDが(必ずしもRWDと明示されていない形で)活用されている事例は少なからず存在しており、決して新しいアプローチではない。とはいえ、医薬品や医療機器等の開発・評価へ積極的な利活用はまだまだ進んでいるとはいいがたい試行錯誤の段階にある。

その理由の一つとして、RWDの薬事目的での利活用可否の予見可能性の低さが挙げられる。そこで、実務上の課題でもある(1)品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項を検討し、(2)生物統計学的検討と他データベース連携の検討の成果を取りまとめることで、RWD活用に関しての留意点を明確にするために、AMEDの支援を受け研究班としてこれらの課題に取り組んでいる。これにより、RWDの医薬品や医療機器等の開発・評価への利活用促進・より効率的な治療開発環境整備に寄与する事を目指している。

昨今の医薬品や医療機器等の開発費用の高騰は新規医療技術の実用化の大きなハードルのひとつとなっていること、希少疾病等の大規模なランダム化比較試験が困難な領域での開発が困難であること等の問題はその原因が多数の要因からなるため解決が容易ではないが、患者レジストリ等を活用する方策が見いだされれば、治療開発が困難な領域で患者に新たな治療機会を提供できる可能性が高まる。特に後者について、治療開発を促進するための要因の一つとして本研究班の取り組みが医療現場でのunmet medical needsの解消に少しでも寄与できれば、と考えている。本講演では、RWDの臨床開発への活用の動向、活用促進のために議論すべきこと等を取りあげ紹介したい。

## 【略歴】

- 1996年3月 東京大学大学院 医学系研究科 修士課程(健康科学・看護学専攻)修了  
保健学修士
- 1999年6月 同 博士課程 退学
- 1999年7月 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター 審査官
- 2004年4月 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査専門員
- 2005年1月 国立がんセンター がん予防・検診研究センター 情報研究部 研究員
- 2006年10月 国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部  
薬事・安全管理室長
- 2014年7月 国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計室長
- 2014年9月～ 同 生物統計部長(現職)



## 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

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  
柴田大朗

### 希少がん・希少フラクシオンのインパクト

- 希少がんは個々の疾患としてはまれであるが、がん患者の15～22%を占める

- <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa121>

- 主要ながんも希少フラクシオン化が進んでいる

- 肺腺がんの場合

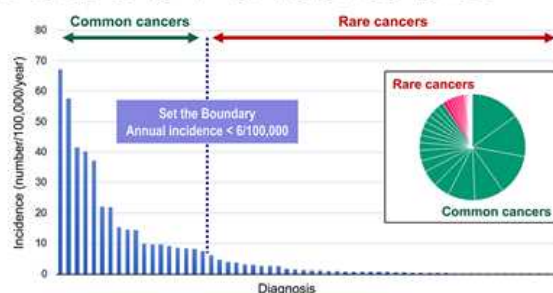
- EGFR変異 40%
- ALK遺伝子転座 5%
- ROS1遺伝子転座 1%
- BRAF変異 1%

...

- 更に、EGFR変異例のうち、チロシンキナーゼ阻害剤の耐性例の約50%を占めるT790M変異例に対するオシメルチニブの臨床導入など更に細分化が進んできている

- <https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0003.html>

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.13568>



ひとつひとつの集団は小さくとも、  
社会的には大きな割合を占める

## 考えたい課題

- 十分な疫学データがないことによる、研究開発機会の逸失
  - 「試験計画の外形的要件の観点でfull specの治験・臨床試験が実施しやすい疾患領域」から外れた希少疾病等がneglectされる
- 適応外使用・未承認薬の使用結果情報の散逸
- 介入研究で得られる情報だけでは医療現場で必要とされる情報をカバーできないこと
  - 一般化可能性の評価
  - 臨床的・社会的・経済的価値の評価
- 治験・臨床試験の常識での質の担保方法・事前規定のアプローチは必ずしも全てのレジストリ・RWDに適用しうるものではないこと

→治験・臨床試験の教科書 (=method) を起点に見る・申請資料を起点に物ごと見ると取りこぼされる事柄

→社会に存在する解決すべき課題 (=needs) を起点にものを見て、様々なmethodologyを統合して問題解決する必要がある

3

## 現状、皆困っているのでは？

- **患者さん・医療現場が困っている**
  - 治療開発が進まない・遅滞する・投資されないことによる治療選択肢の欠如
- **企業・アカデミアも困っている**
  - 医師主導治験・先進医療Bによる産学の分業は一定の成果が出ているが、対応すべきunmet needsは多く構造的にリソース不足
  - 取れるリスクにも限界がある
  - どのようにして臨床試験を組んだら良いか・データパッケージを構成したら良いかが不明瞭
- **PMDAも恐らく困っている (or 恐らく今後困る)**
  - フルパッケージの開発が出来る新薬だけを議論の対象にするのなら困らないが、「治療開発からneglectされている疾患」を議論の対象にする場合には難儀なことになる

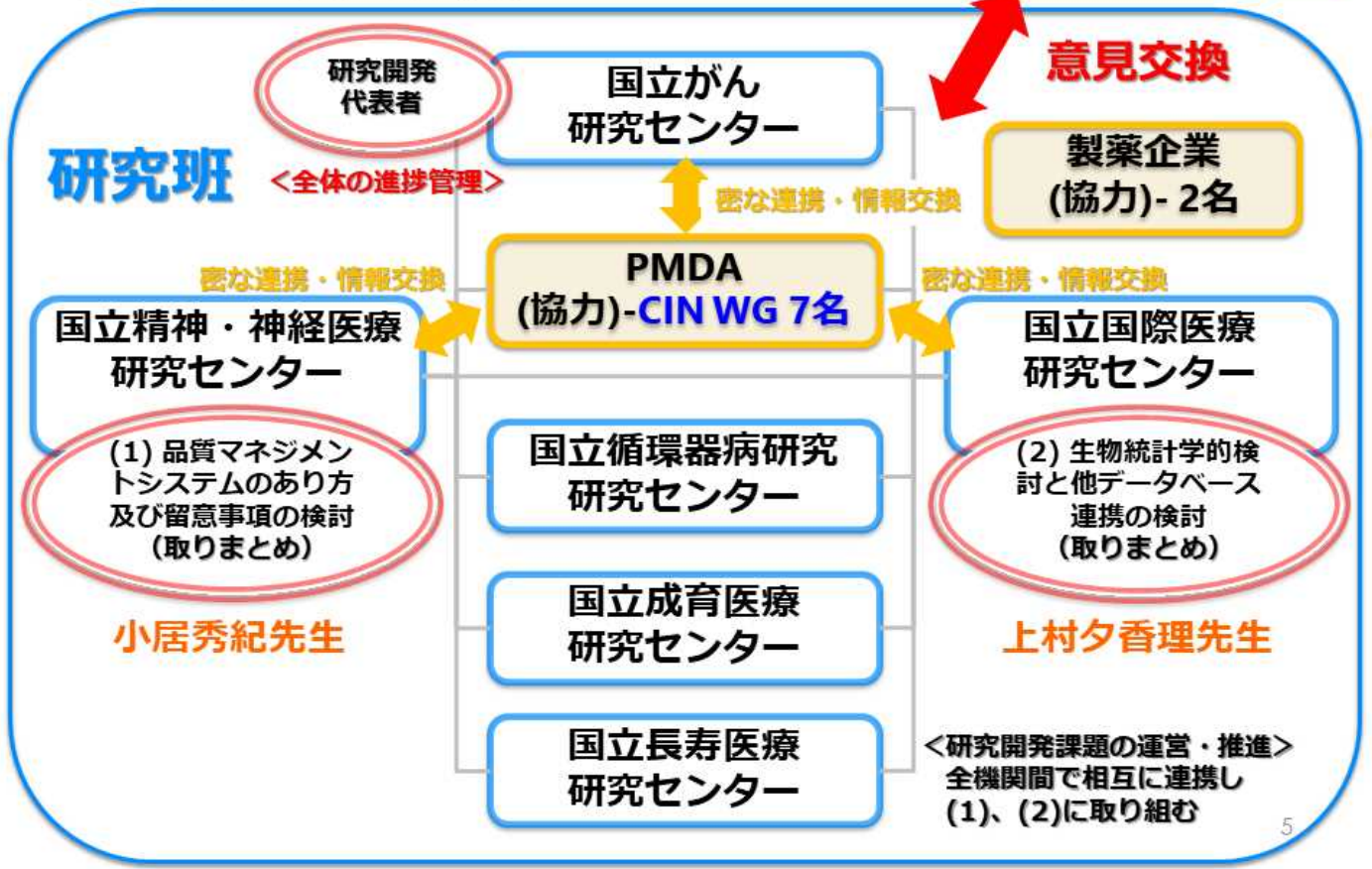
4



# AMED 研究班 実施体制図

「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」

業界団体、外部研究者等



## AMED研究班での検討内容

- **生物統計学的検討と他データベース連携の検討**

  - 多様なデータソースの利活用方法や適用しうる統計学的方法論の整理、複数のデータソース間の連携について文献・情報の調査・整理を行い、その上で利活用の実務が円滑に進むよう考え方の提示を目指す
  - 考え方を整理した文書のドラフト作成・シンポジウム(2020.12)
- **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**


  - 患者レジストリデータの信頼性担保をQMSの観点から実現するために、必要な文献等を整理すると共に臨床研究の計画・実施・管理の現場の経験を踏まえ、QMS構築に必要な論点整理を行い、留意事項を提示することを目指す
  - SOPや規定類等の構成案を作成



# 本邦で評価資料として歴史対照を提出した事例

→ Takada et al. Rheumatology 59(5):1084-1093, 2020.

<https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/5/1084/5572269>

**外部対照を考える** 

国内で実施されたヒストリカルコントロールを用いた外部対照試験：  
「フログラフィカプセル0.5mg」他 29

**効能・効果：**  
多発性筋炎 (PM) ・皮膚筋炎 (DM) に合併する間質性肺炎

**臨床試験 (計画時)：**  
非盲検非対照下で本剤とステロイド剤併用時の有効性及び安全性を検討 (目標症例数20例)。外部対照としてステロイド単剤で初期治療が行われたデータを後ろ向きに収集したヒストリカルコントロール群を設定し、マッチングを行った上で本剤投与群と比較する。

**主要評価項目：**  
52週後の生存率

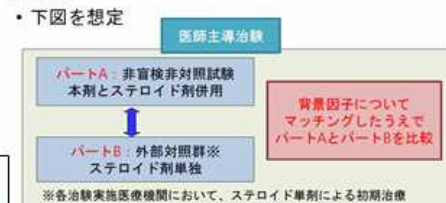
導入 (希少疾病用医薬品開発 事例紹介)

国内で実施された外部対照試験の事例

【対照群データとの比較】

- 計画時

- 下図を想定




医師主導治験

パートA: 非盲検非対照試験  
本剤とステロイド併用

パートB: 外部対照群※  
ステロイド単独

背景因子について  
マッチングしたうえで  
パートAとパートBを比較

※各治験実施医療機関において、ステロイド単剤による初期治療が行われた症例のデータを後ろ向きに収集

**外部対照を考える** 

結果:

- ヒストリカルコントロール群の症例集積が進まず、途中で選択/除外基準を変更して追加集積を行ったが、集積例数は目標に到達しなかった。  
一臨床現場では、ステロイド剤と免疫抑制剤の適応外使用による併用治療が一般化され、初期治療としてステロイド単剤治療が行われる患者は軽症例等に限られる状況であったことが考えられた。
- 有効性の評価は、臨床試験における本剤投与群の生存率と、当該疾患患者についてステロイド剤と免疫抑制剤の併用治療が行われた患者及びステロイド剤のみによる初期治療が行われた患者を対象として生存率が記載された公表文献のデータと比較した結果に基づき考察された。

・世界に先駆けたRWDの承認  
審査での活用事例はある

・PMDA/MHLWの判断は柔軟

・しかし、活用可否条件の  
予見性が低いことが、  
産学での研究開発の隘路  
→これを解消したい

- 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](http://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300087/800126000_20500AMZ00157000_A100_2.pdf) ]
- 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> ]
- 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)資料 [ <https://www.pmda.go.jp/files/000223846.pdf> ]

7

## 研究班：統計学的事項の取りまとめ文書 (70p程)

- 1.背景
- 2.目的と適用範囲
- 3.RWDを活用する際の透明性の確保
- 4.Hybrid controlにRWDを用いたランダム化臨床試験
  - 4.1.Hybrid control
  - 4.2.Hybrid controlの可能性と統計的課題
    - 4.2.1.利点・欠点
    - 4.2.2.今後の課題
- 5.外部対照にRWDを用いた単群臨床試験
  - 5.1.想定する状況
  - 5.2.デザインおよび解析を実施する上での留意点

- 5.3.統計的手法に関する留意事項
  - 5.3.1.RWDを利活用して有効性および安全性を評価する統計手法の論点整理
  - 5.3.2.代表的なバイアスとその対処法
  - 5.3.3.ベイズの方法
  - 5.3.4.用いた手法の妥当性の検討

### <Hybrid control>



- ・ランダム化による比較可能性の担保
- ・治験の例数をへらしつつ、RWD追加で検出力の維持
- ・RWD追加の妥当性検討が可能
- ・サブグループ解析等が容易 など

## 5.4.報告に関する留意事項

5.4.1.RWDを外部対照として活用する場面における統一フォーマットの必要性

5.4.2.CONSORT/STROBEチェックリストにならった報告時の留意点

## 5.5.事例

5.5.1.SCRUM JAPANレジストリを外部対照とする単群臨床試験

5.5.2.承認申請への活用を念頭に置いた統計解析を進める上での留意事項

## 6. 補完情報としてのRWDの活用

6.1 はじめに

6.2.Pivotal trialを中心とする薬事申請のデータパッケージにRWDから得られた知見を加えること

6.3.臨床試験のプラットフォームとしてRWDを活用すること

6.4. まとめ

## 7.レジストリーデータと他データベースの連携

7.1.各NCにおける他データベース連携の実例

7.1.1.NCCHDでの取り組み

7.1.2.NCGGでの取り組み

7.1.3.NCNPでの取り組み

7.2.世界における取り組み例

7.3.他データベースとの連携における課題

## 8.実装する上での留意事項

8.1.ソフトウェア

8.1.1.統計解析ソフトウェアの選定・検証・報告について

8.1.2. 紹介した手法の実装手順について

8.2.他データベースとの連携

**本件について2020年12月にシンポジウムを開催、概要紹介と意見交換**

## 第I相～第III相でなされていること

### ・ 新薬のプロファイリング

- 用法・用量の設定根拠
- 有効性が存在することの根拠
- 有効性が十分であることの根拠
- 安全性のプロファイル
- リスク・ベネフィットバランスの評価の根拠 . . . 等

→一部の根拠をRWDで補う  
(様々なエビデンスレベルの情報を組み合わせて活用)  
※データパッケージ構成の多様化

### ・ 新薬候補の絞り込み (≒複数試験による結果の确实さの担保)

- 探索 →治験をRWDで置き換える、等
- 検証 →治験の一部をRWDで補う (対照群へのRWD活用)、等

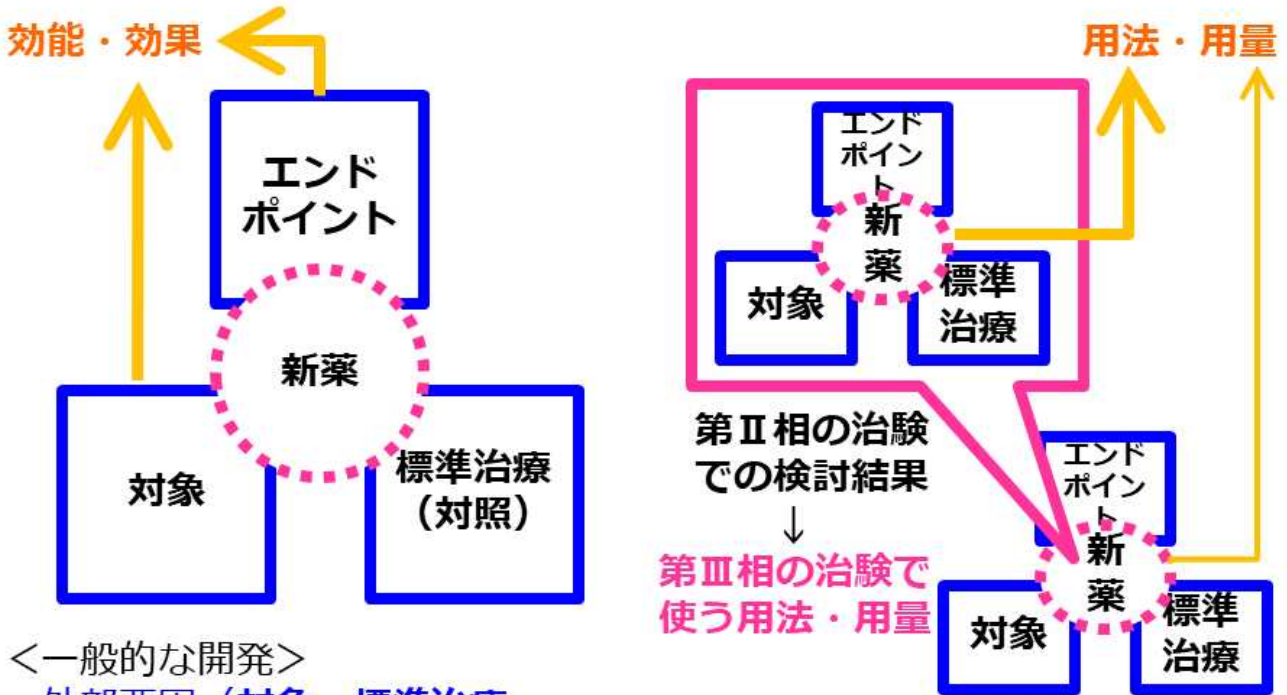
対象患者数が少ないなどの理由で上記の全てのデータを企業の治験で揃えることが困難

→医師主導治験、先進医療B等による産学に分業・戦略的連携

→RWD・患者レジストリ等によるデータパッケージの補完



## <一般的な開発> 試験デザイン・データパッケージ構成



<一般的な開発>

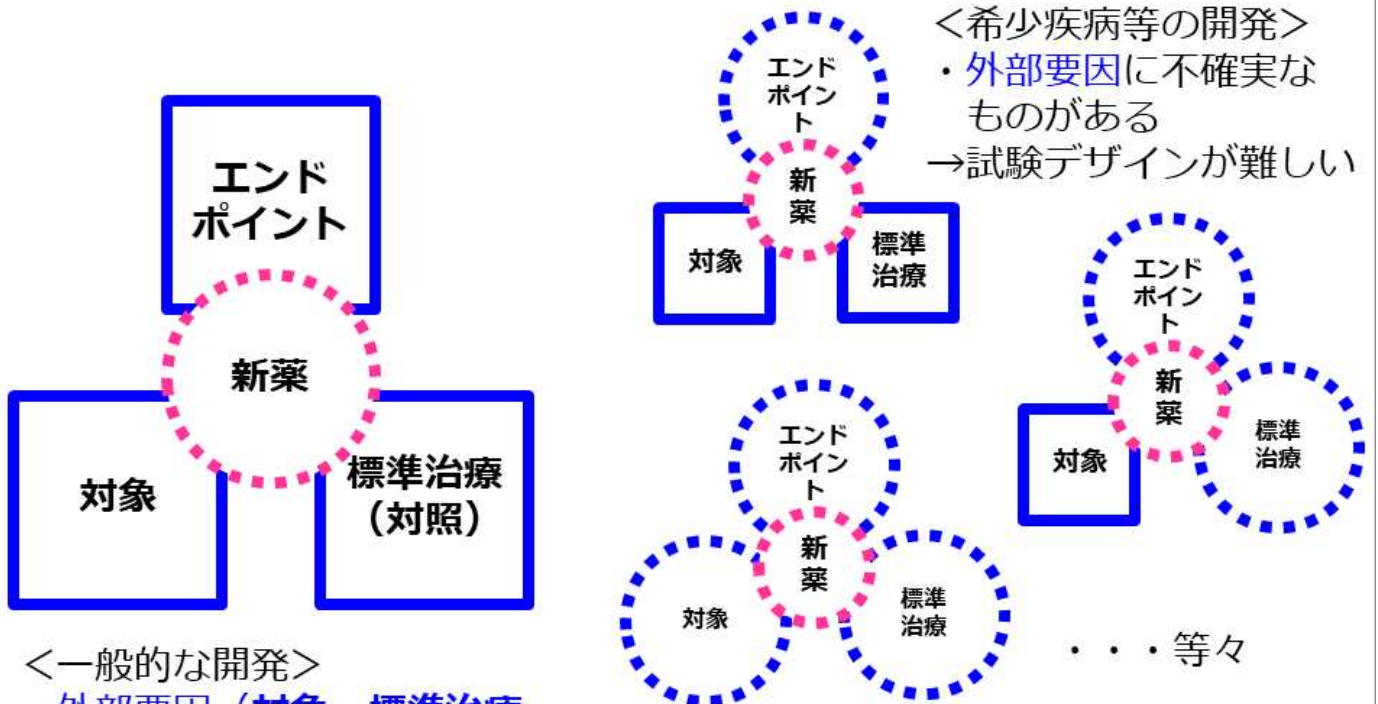
- ・外部要因（対象、標準治療、エンドポイント）はほぼ確定
  - ・不確定なのは新薬の効果のみ
- 試験デザインは組みやすい

<一般的な開発>

- ・用法・用量等は先行試験で検討
- 申請データパッケージは組みやすい

11

## <希少疾病等の開発> 試験デザイン時の外部要因



<希少疾病等の開発>

- ・外部要因に不確定なものがある
- 試験デザインが難しい

<一般的な開発>

- ・外部要因（対象、標準治療、エンドポイント）はほぼ確定
  - ・不確定なのは新薬の効果のみ
- 試験デザインは組みやすい

→エンドポイントの妥当性、標準治療の成績の見立て、対象絞り込みの妥当性等を立論するため RWD活用の余地あり

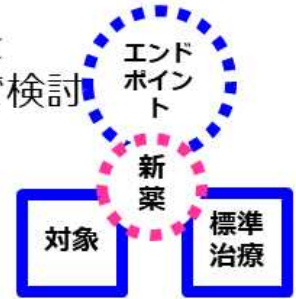
12



## ブロスラブ

### X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症(XLH)

- EMA審査時：主要評価項目のRSS総スコアの妥当性を小児の後ろ向き観察研究（UX023-CL002, n=52）で検討
- XLH評価のgold standardはない。RSS総スコアは元々XLHの評価用でない。  
→RSS総スコアの妥当性をRWDで確認
- 疾患によっては**第II相の治験下で**エンドポイントの検討をすることもあるが、**“For this orphan disease, finding another XLH population in order to further validate the scale seems difficult.”**（EPAR）



	承認	UX023-CL002への言及	RWDによる主要評価項目のvalidationへの言及
EMA	2018.2	○	○
FDA	2018.4	○	×
PMDA	2019.9	×	×

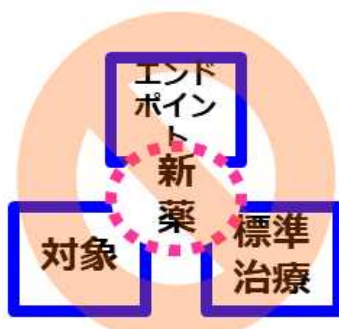
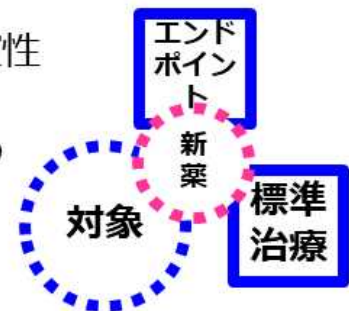
「PMDAはエンドポイントの妥当性など興味がない」？  
「世界で一番初めに承認するのであれば論点になる」？  
「治験での検証を求める」？

→レギュラトリーサイエンスの課題（予見性・feasibilityの向上が必要）

13

## ペムブロリスラブ MSI-Hへの適応拡大

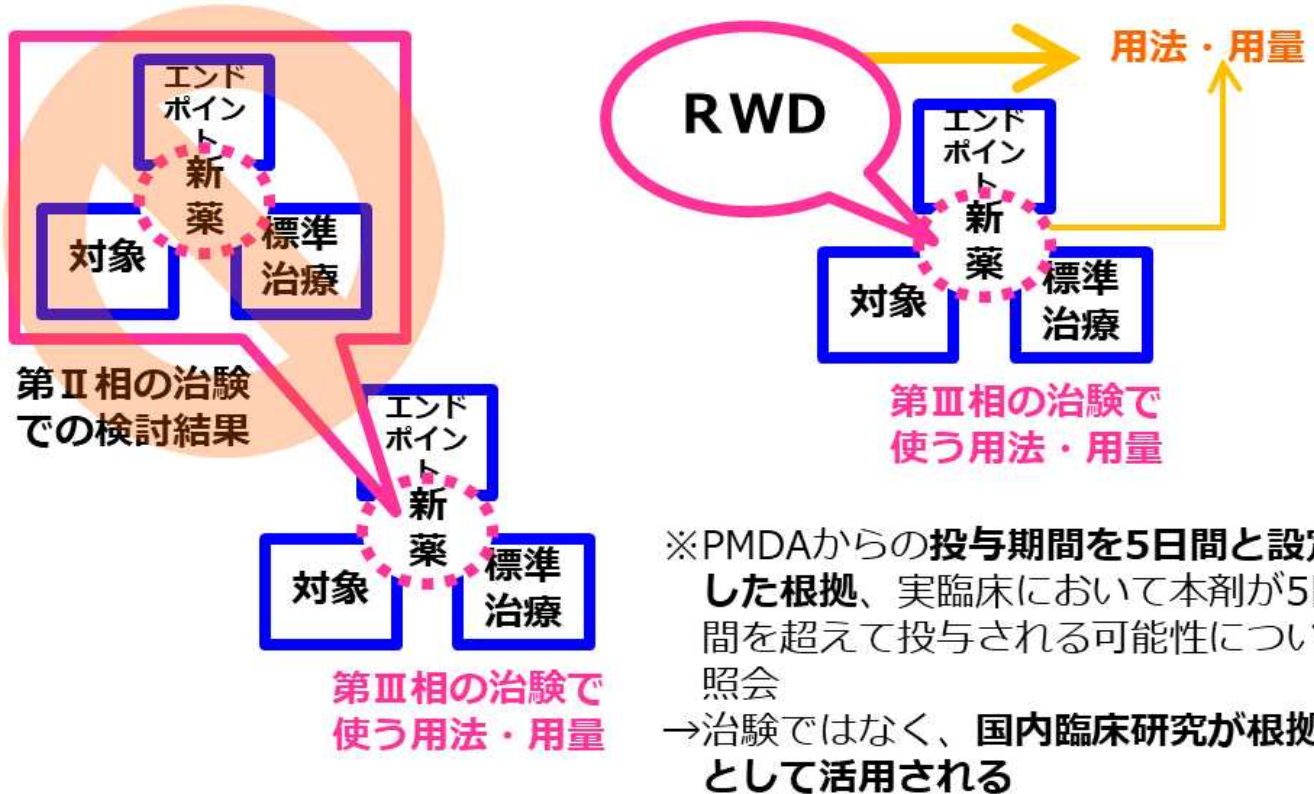
- FDAでの議論：高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）の固形癌に対する適応拡大（2017）
- 治験に登録される・登録された臓器のがん以外に結果が一般化できるか？という課題が生じる
- Review reportの企業とのmeeting記録中で、FDAは以下のような見解を述べている
  - “FDA also stated that the Agency would be amenable to Merck providing **additional data from a registry study** in patients with MSI-H tumors”



※「診断が確立した疾患領域の医薬品開発」  
「類薬が存在する下での医薬品開発」では対象の絞り込みで難渋することは少ない  
※対象患者数が多ければいくつかの治験を組んでみるという試行錯誤も可能  
→希少疾患領域での新規性の高い医薬品開発では重要かつcriticalな課題

14

## ＜希少疾病等の開発＞ データパッケージの構成 シクロスポリン 川崎病への適応拡大時の用法・用量設定の例



15

### 本邦における過去の事例（審査時の検討・承認後の対策①）

- 造血幹細胞移植における健常人ドナー造血幹細胞の末梢血中への動員に関するG-CSF製剤の適応拡大（2000）

– 治験では長期安全性の情報不十分

→(a)治験を要求？

→(b)治験以外のデータの活用？

治験以外のデータの活用

→申請データパッケージの構成方法が変わる

→レギュラトリーサイエンスの新たな課題

– ①薬事承認審査の段階で厚生省がん研究助成金の研究班のドナー予後調査の結果を参照

– ②承認後のドナーに対する長期安全性情報収集のため、日本造血幹細胞移植学会のドナー登録を活用

- 非血縁ドナーが同種骨髄移植の場合と同様に骨髄移植推進財団によって管理される予定であるか否かを臓器移植対策室に確認している

- 健常ドナー（血縁・非血縁）に対する長期フォローアップ体制が取られること、学会によりデータが公表されることを臓器移植対策室・日本造血細胞移植学会に確認している

→審査報告書 p17-18, 29.

• フィルグラステム（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]

16



## なぜ今更古い話を持ち出すのか？

- **RWDは、当時はRWDとは呼ばれていなかっただけで既に薬事目的で様々・ad hocに活用されてきた**
  - 薬事目的を前提に集められたデータの活用も、別の目的で集められたデータの活用も
  - もちろん過去と現在で、個人情報保護法や人を対象とする医学系研究に関する倫理指針等の薬事制度以外の外部要件の変化があり、当時と同じことが出来なくなっているはいないか、精査は必要
  - しかし、この間、RWD（と当時は呼ばれていなかったもの）を使用禁止とする薬事制度の変更はなされていない（はず）
- つまり「**今まで認められていなかったものを新たに認めるにあたって条件を定める**」という議論ではなく、「**今まで使うことが認められていたものについて、開発者側の予見可能性を高める等のために使える条件を明確化していく**」という議論をしている・する必要がある段階
  - CIN事業で構築したレジストリ：使える可能性が高い
  - その他の薬事目的利用を事前規定したもの：使えるとしても基準が明確でない
  - その他の薬事目的を事前設定していないもの：これまで使えてきたものを使えないとする理由がない+使える基準が明確ではない

17

## 本邦における過去の事例（審査時の検討・承認後の対策②）

- がんゲノムプロファイリング検査 (2017)

何故使えると判断されたのか？  
→レギュラトリーサイエンスの  
新たな課題

- ①探索的要素が強いエビデンスレベルが低い遺伝子を検査の解析対象に含めることを正当化するにあたり、**国立がん研究センターに設置されたがんゲノム情報管理センター（C-CAT）に患者の臨床情報と遺伝子情報が登録がなされ今後活用されることが想定されていることを根拠として提示**
- ②「**C-CATを中心に遺伝子パネル検査に基づく臨床・ゲノム情報の集積、評価が予定されており、がんゲノム医療における本システムの使用情報を踏まえつつ申請者とC-CATが適切に連携、協力する必要はあるものの、これとは別に使用成績調査を実施する意義は低いと考えられること**」と、**患者情報が登録される仕組みの存在を根拠に使用成績調査不要との見解提示**

→つまり、こういったRWDが、承認範囲を決めるため and/or 製販後の使用成績調査の代替物として、使える可能性がある

・ 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](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190123001/450045000_23000BZX00403_A100_1.pdf)]  
・ 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](https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2019/M20190122001/480585000_23000BZX00398000_A100.pdf)]

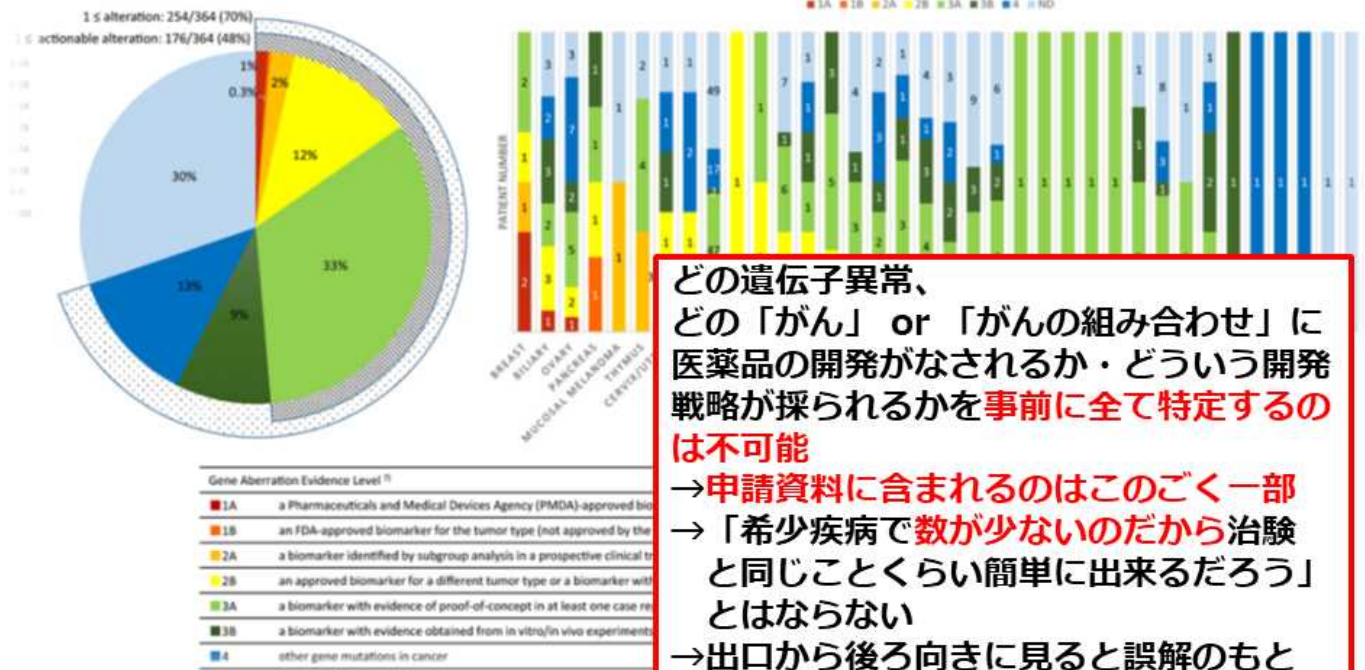
18



# MASTERKEY Projectのレジストリ登録状況

固形がん 364例

(2019年4月時点での登録数560例中)



どの遺伝子異常、どの「がん」 or 「がんの組み合わせ」に医薬品の開発がなされるか・どういう開発戦略が採られるかを事前に全て特定するのは不可能

→申請資料に含まれるのはこのごく一部

→「希少疾病で数が少ないのだから治験と同じことくらい簡単に出来るだろう」とはならない

→出口から後ろ向きに見ると誤解のもと

Okuma HS et al. Clin Pharmacol Ther 2020;108(3):596-604.

19

## 薬事目的活用のジレンマ

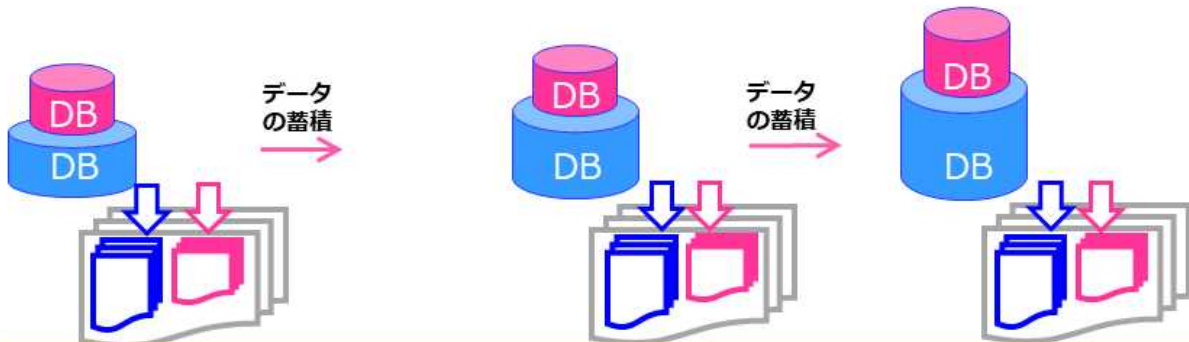
- レジストリ立ち上げ時には具体的な利活用目的・方法は定まらないために事前規定型の実装が困難
  - 具体的な利活用目的・方法（利活用する集団、変数、活用時の研究デザイン、解析方法等）抜きには、設定する品質目標（例えば品質許容限界）の承認審査時への影響が議論出来ない
  - 利活用方法・目的が事前に決まる**介入研究の常識を適用出来ない**
  - 加えて、現時点で**治験でも品質許容限界に対する規制当局の見解が明確になっていない**ため、RWDでは尚更の品質に関わる事前規定は困難
  - そもそも規制当局にとっての**“Regulatory grade”の意味が不明瞭**

20

# Pre-determined monitoring (事前規定型モニタリング)

第6回臨床開発環境  
整備推進会議資料  
2020/3

活用目的・方法をレジストリ活用時に決定し、DBをregulatory gradeと非regulatory gradeに分けてモニタリング方法を定める



**<ルーティンモニタリング>**

- 研究として必要十分なレベルだが非regulatory gradeのモニタリング及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の枠組みをレジストリ立ち上げ時から実施

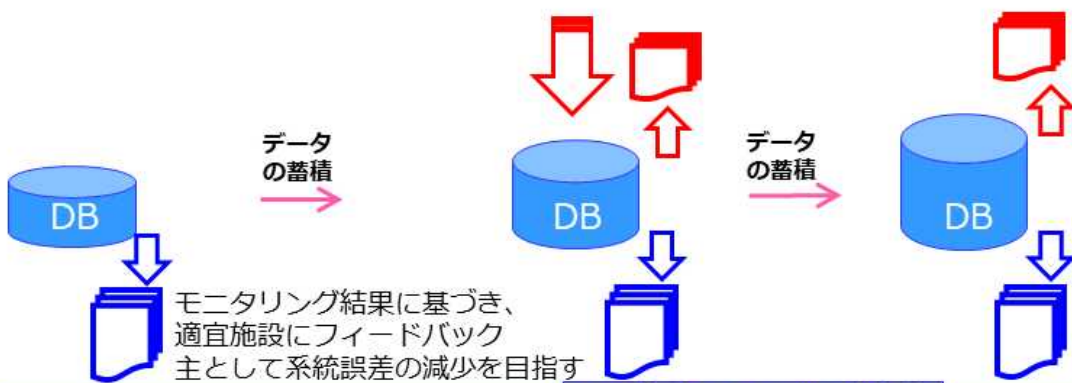
**<レギュラトリーグレードモニタリング>**

- 薬事目的の利活用を想定している集団・変数に対し、想定される利活用方法（解析方法等を含む）を前提としたintensiveなモニタリングをレジストリ立ち上げ時から実施

# Adaptable monitoring (適応型モニタリング)

第6回臨床開発環境  
整備推進会議資料  
2020/3  
(一部修正)

活用目的・方法の決定 (利活用プロジェクト毎)



**<ルーティンモニタリング>**

- 研究として必要十分なレベルで、主として系統的バイアス等の混入を適時確認する最低限のモニタリング及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の枠組みを立ち上げ時に設ける
- 「プロセス管理のための品質目標」を設定してデータを監視しつつ、適時フィードバックを行う

**企業からの利活用希望を起点とした対応**

**<Add-onのレギュラトリーグレードモニタリング (利活用プロジェクト毎) >**

- データの活用目的・活用方法が決まった段階で「最終成果物の品質目標」を設定し上乗せのモニタリングを実施 (複数のアドオンモニタリングが実施される)



## 研究班：「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」(仮)

- 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
    - 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）
      - 5.1.2医薬品医療機器総合機構（PMDA）からのガイダンス
    - 5.2海外の状況
      - 5.2.1海外規制当局（FDAガイダンス案、EMA）
      - 5.2.2医療機器分野：IMDRF Registry Working Group（Registry Guidance 7つの基準）
      - 5.2.3医薬品分野：GCP renovation
      - 5.2.4再生医療等製品分野
  - 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レジストリ構築研究の目的
      - 6.1.2データの品質管理
      - 6.1.3レジストリの品質保証
      - 6.1.4レジストリ構築研究に係る各種規定・各種業務手順
      - 6.1.5レジストリ構築研究に係る個人情報保護に関する配慮
      - 6.1.6レジストリ構築研究に係るコスト、費用負担のあり方
- +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**

23

## まとめ

- **RWDの薬事目的利用が必要とされる背景を共有することが重要**
  - Methodありきの議論ではなく、needsを理解するところから話を始めたい
  - 治療開発からneglectされがちな疾患にどのように対応するか？など
- **RWDの薬事目的利用は古くて新しい問題である**
  - 「これまで不可能だったRWD活用を可能にする議論」ではなく「これまで行われてきたことを前提に、利用可否判断の予見性を高める議論」をすべき段階
- **RWDを薬事目的活用する際の利用可否判断の明確化と、それに適したQMSの考え方の整理が喫緊の課題**
  - レジストリでも適切なfit-for-purposeの品質管理システムの導入は重要であるが、全てを事前規定型にすることは不可能・不適切
  - 研究班で統計・QMSの実務的な課題を解消するための取り組み中
- **今後は、単に「治験データをRWDで置き換える」ではなく「様々なエビデンスレベルのデータを組み合わせるデータパッケージを構成する」という観点からの議論も必要**
  - RWDの時代にも治験・臨床試験といった介入研究は重要
  - 「治験・臨床試験とレジストリ・その他のRWDの長所・短所を考えたエビデンスの統合」を考えていくことが必要

24



# Acknowledge

AMED「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(JP20mk0101154)」

- QMS小班：小居秀紀先生（国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカルセンター 情報管理・解析部長）
- STAT小班：上村夕香理先生（国立国際医療研究センター  
臨床研究センター データサイエンス部 生物統計研究室長）

をはじめ、**6NC・日本製薬工業協会・医薬品医療機器総合機構**からご参画頂いている**研究開発分担者・研究参加者の方々**との議論をふまえ、内容を構成しました。ただし本講演内容に関する責任は演者にあります。

リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等と  
その国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究

中村 治雅

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究支援部長

【要旨】

医薬品規制調和国際会議(ICH)のGCP刷新、米国21st Century Cures Actの成立などを契機に、リアルワールドデータ(RWD)/リアルワールドエビデンス(RWE)の薬事制度下の活用の議論が活発である。米国Framework for FDA's REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM、欧州Regulatory Science 2025での言及など規制当局によるRegulatory Decision Makingへ向けた提言、RWD/RWE活用が加速している。日本においても、医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET)やクリニカルイノベーションネットワーク(CIN)構想、「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等の一部を改正する省令」公布、レジストリの承認申請における活用の検討等、環境整備がなされてきた。さらに、次世代医療基盤法に基づく事業者の認定など、さらなる医療分野でのRWD/RWE活用が期待されている。

我々は、医薬品等規制調和・評価研究事業「リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究」において、統計学的・データ管理学的課題の検討、ICH E6 及び E8ガイドライン改訂後の国内導入に向けた調査、電子的医療情報の動向、CDISC標準のRWDへの活用などについて検討した。その中で、様々なデータソースにおける品質マネジメントに関する課題の整理に関する報告、ePROなど今後活用されるべきRWDの今後の薬事行政下での検討の必要性の提案、ICH E6における今後の現場での課題、CDISC RWD Connectへの参加などを行ってきたことから、これらについて報告する。

【略歴】

学歴

1999年3月 京都府立医科大学医学部医学科卒業  
2018年3月 山梨大学大学院博士課程卒業

職歴

1999年4月 京都大学医学部附属病院 内科研修医  
2000年6月 浜松労災病院 内科研修医  
2001年4月 浜松労災病院 神経内科研修医  
2002年4月 国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科レジデント  
2005年4月 医薬品医療機器総合機構新薬審査第3部 審査専門員(臨床担当)  
2008年4月 国立精神・神経センター病院神経内科 医師  
2010年4月 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科診療部 医師  
2011年7月 Institute of Human Genetics, Newcastle University, United Kingdom, Visiting researcher  
2012年8月 医薬品医療機器総合機構新薬審査第3部 審査役代理  
2014年4月 国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究支援室長  
2019年4月 国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナルメディカルセンター 臨床研究支援部長



国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

医薬品等規制調和・評価研究事業 (H30~R2)

## リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 部長

(併任) 病院 臨床研究推進部 臨床研究・治験推進室長

中村 治雅



## FDA Definition

- Evaluating RWE in the context of regulatory decision-making depends not only on the evaluation of the methodologies used to generate the evidence but also on the reliability and relevance of the underlying RWD.
- **Real-world data** are the data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources.
- **Real-world evidence** is the clinical evidence regarding the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD.

Framework for FDA's Real-World Evidence Program



- **Real-world data (RWD)** are defined as “routinely collected data relating to a patient’s health status or the delivery of health care from a variety of sources other than traditional clinical trials.”
- **Real-world evidence** is then defined as the information derived from analysis of RWD, and it is the acceptability of this evidence for regulatory decision making in different use cases across the product life that has become the subject of intense debate.

Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe  
 Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul; 106(1): 36–39.

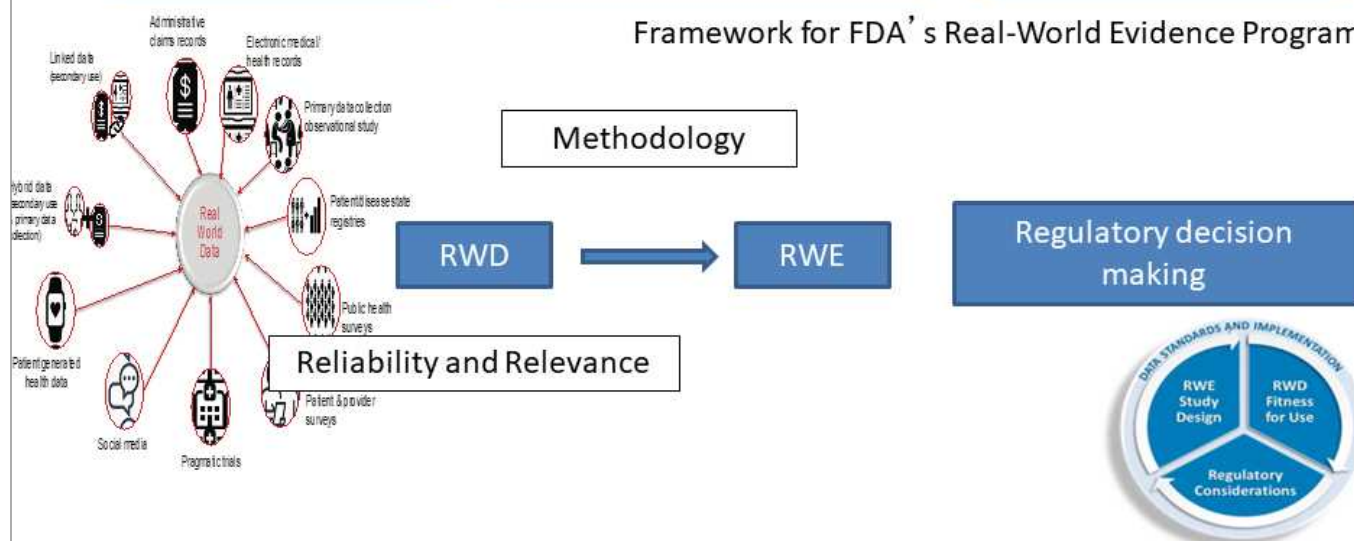
## RWEの活用によるRegulatory decision

The RWD are fit for use

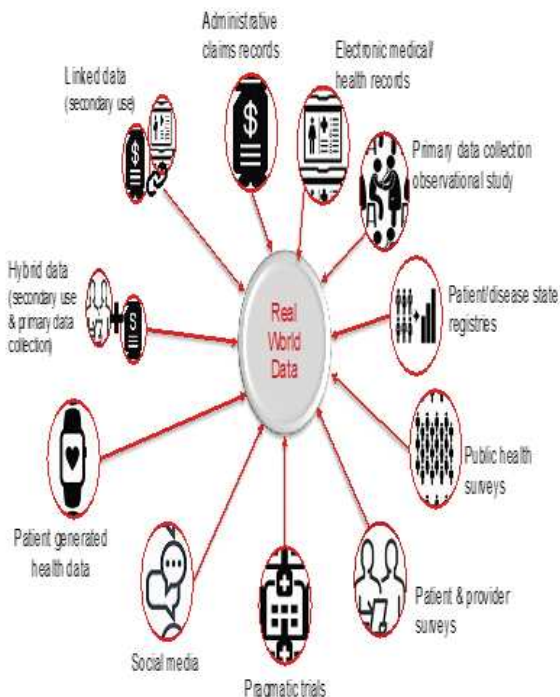
The trial or study design used to generate RWE can provide adequate scientific evidence to answer or help answer the regulatory question

The study conduct meets regulatory requirements

Framework for FDA’s Real-World Evidence Program



# RWDにはどのようなものがあるか



## FDA

- Electronic health records (EHRs)
- Claims and billing activities
- Product and disease registries
- Patient-generated data including in home-use settings
- Data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices

Framework for FDA's Real-World Evidence Program

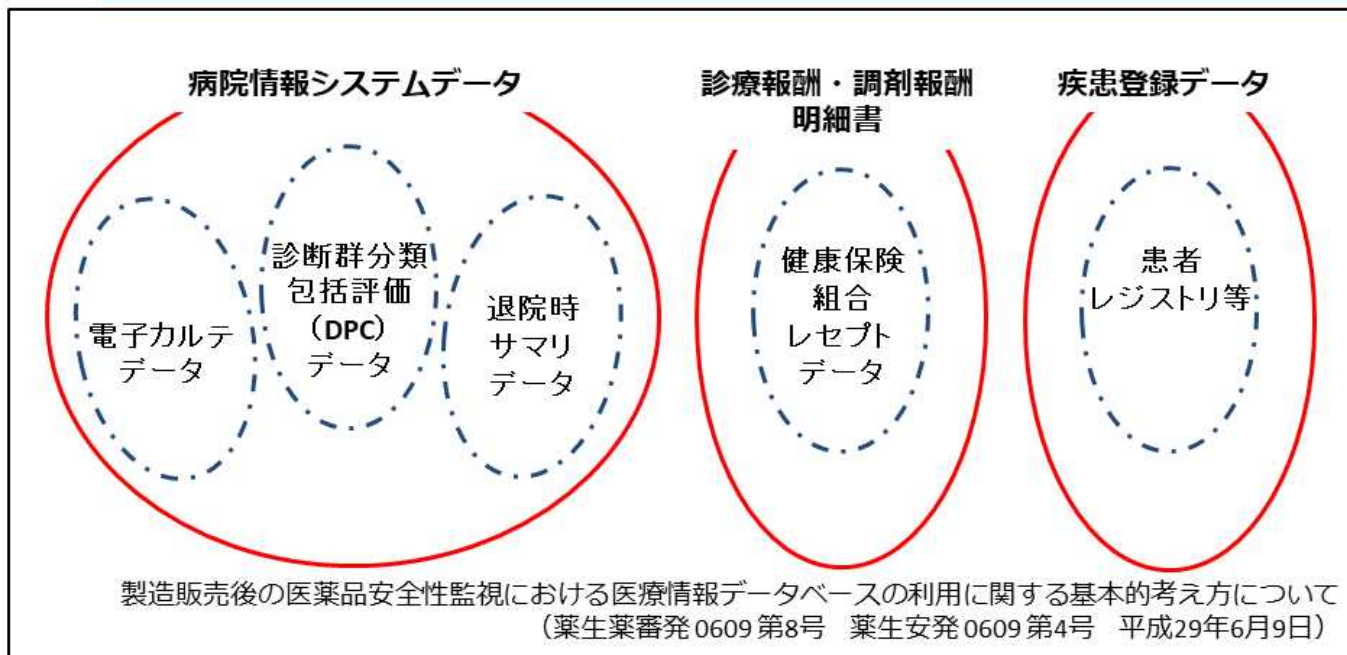
## EMA

- Electronic health records
- Claims data
- Prescription data
- patient registries

Clin Pharmacol Ther. 2019; 106(1): 36–39.

Emerging the impact of Real World Evidence on Medical Product Development Proceedings of a Workshop Series(2019)

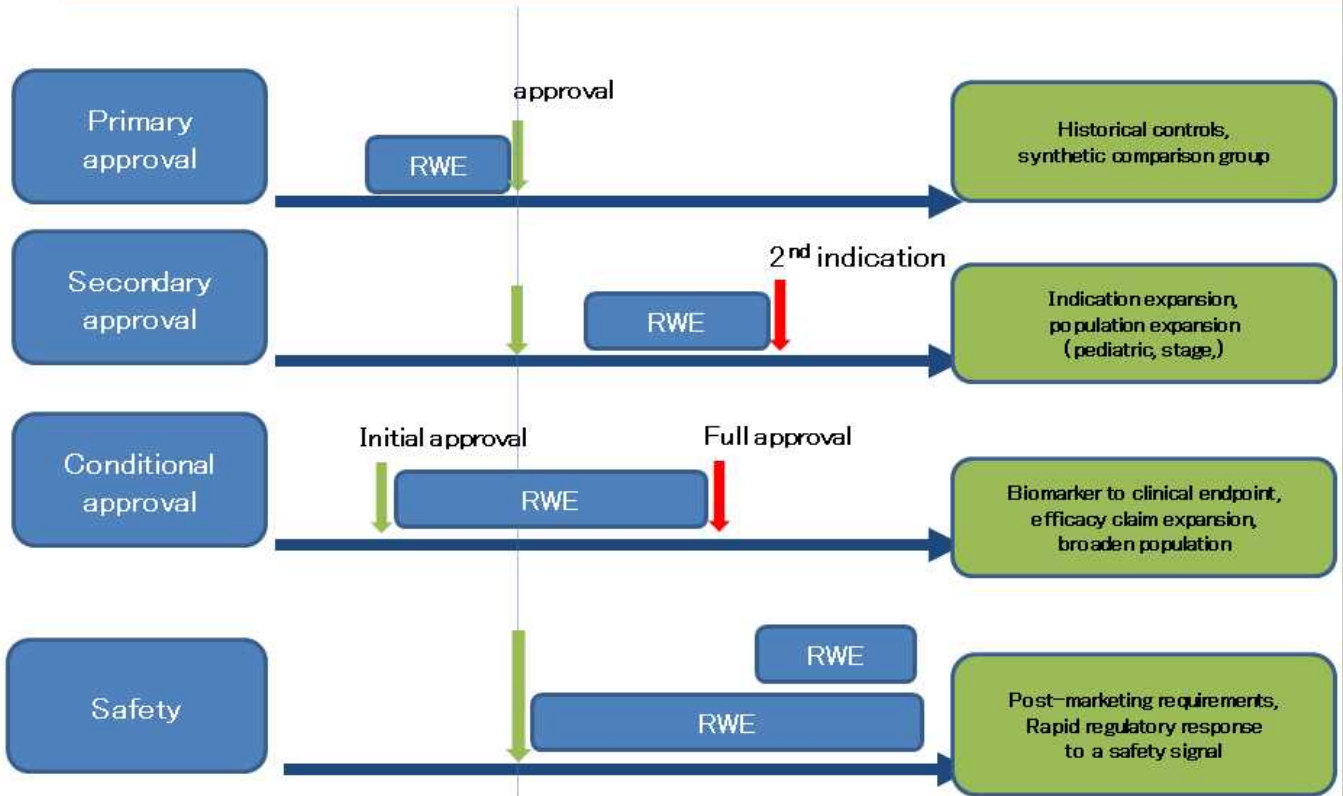
# 本邦におけるRWDは(医薬品等規制の中で)



レセプトデータ等医療費償還のために発行される請求書データや Hospital Information System / Electronic Medical Record データ(以下「HIS/EMR データ」という。)、レジストリなど

医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

## 医薬品等規制におけるRWE活用場面



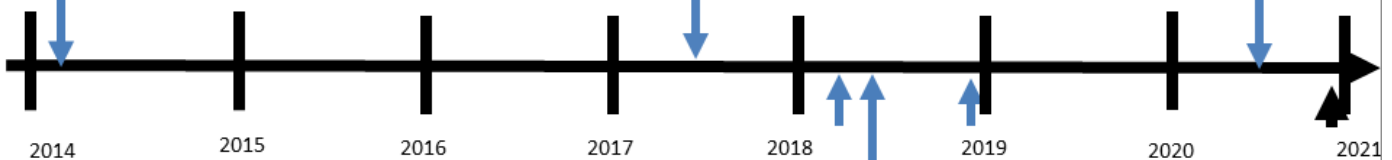
Modified from, Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. Clin Pharmacol Ther. 2019 Apr;105(4):867-877.

## RWD・RWEの薬事制度下での利用に関する省令、ガイドライン、留意点等

医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン(2014.3)  
(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

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の利用に関する 基本的考え方について(2017.6)  
(薬生薬審発 0609 第8号 薬生安発0609第4号)

製造販売後データベース調査で用いるアウトカム定義のバリデーション実施に関する基本的考え方(2020.07)  
(薬機レギ長発第0731001号 薬機審長発第0731001号)



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(2018.2)  
(薬生薬審発0221第1号)

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等の一部を改正する省令(2018.4)  
(平成 29 年厚生労働省令第 116 号)

Points to Consider for Ensuring the Data reliability on Post-Marketing Database Study for Medical Devices (2018.12)  
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(薬生機審発1219第4号)

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(案)  
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(案)





国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

医薬品等規制調和・評価研究事業（H30～R2）

# リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究



## 研究実施体制と研究課題

研究開発代表者  
中村治雅

山口拓洋  
研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに統計学的・データ管理学課題の検討」

宮路天平  
研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びにデータ管理学的課題の検討」

小居秀紀  
研究課題：「ICH E6 及び E8ガイドラン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

波多野賢二  
研究課題：「電子的医療情報を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

上野悟  
研究課題：「CDISC標準を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

- 薬事・食品衛生審議会委員、PMDA審査経験者、PMDA専門委員
- MID-NET事業、CIN事業の担当者
- 生物統計家（薬剤疫学）、データ管理学専門家、製薬医学専門家
- CDISC Authorized Instructor (CDASH)、電子的医療情報専門家を含む体制

山口拓洋  
研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに統計学的・データ管理学課題の検討」

宮路天平  
研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びにデータ管理学的課題の検討」

小居秀紀  
研究課題：「ICH E6 及び E8ガイドラン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

波多野賢二  
研究課題：「電子的医療情報を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

上野悟  
研究課題：「CDISC標準を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

- 薬事・食品衛生審議会委員、PMDA審査経験者、PMDA専門委員
- MID-NET事業、CIN事業の担当者
- 生物統計家（薬剤疫学）、データ管理学専門家、製薬医学専門家
- CDISC Authorized Instructor (CDASH)、電子的医療情報専門家を含む体制

- FDAの評価の枠組みとして
  - Whether the RWD are fit for use
  - Whether the trial or study design used to generate RWE can provide adequate scientific evidence to answer or help answer the regulatory question
  - Whether the study conduct meets FDA regulatory requirements
- **Fit for Purpose/Use Data Quality and Relevance**
  - 研究を実施するのに相応しいデータかどうか、研究目的に沿っており解析に適合するデータかどうか
  - 規制の各段階でデータを利用する際に推奨される条件について整理する



必要なデータが測定されておりサンプルサイズは十分か？

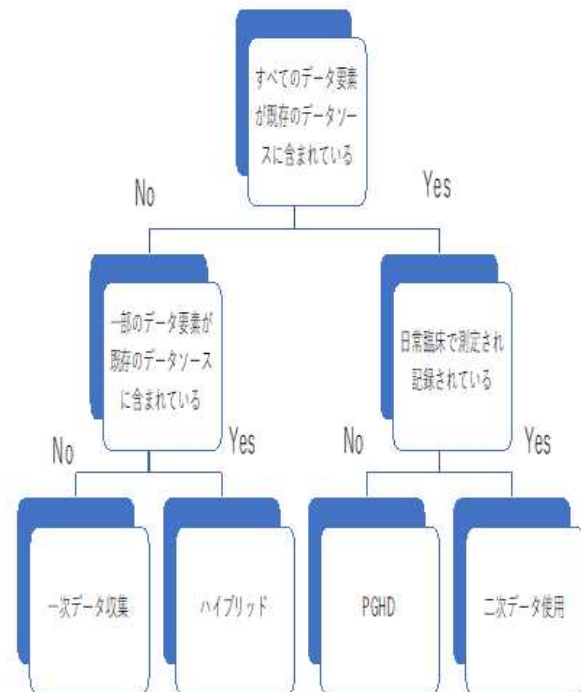
- 対象集団 (サブ集団)
- サンプルサイズ、フォローアップ期間
- 曝露
- アウトカム
- 交絡要因含む共変量

データの質が担保されているか？

- (質に関するポリシー、ガバナンス)
- 倫理的事項
- 標準化
- 妥当性
- 信頼性
- 完全性
- 利用可能性、匿名化の有無、結合可能性

データソースに起因するバイアスがあるか？

- (データソースに関するポリシー)
- 対象集団の代表性
- データの欠測
- データの解釈可能性



## 規制の各段階でRWDデータを利用する際に推奨される条件の作成 (案)

ELEMENTS	REGULATORY CATEGORIES				
	IMDRF	Initial Approval	Broadening Indication	Postmarketing study	Others
		To provide evidence in support of effectiveness or safety for a new product approval	To provide evidence in support of labeling changes for an approved drug	To be used as part of a postmarketing requirement to support a regulatory decision	
	FDA RWE DFT Guidance		Add or modify an indication Change in dose, dose regimen, or route of administration Use in a new population Add comparative effectiveness information		
Data Governance	Governance structure and process	XX	XX	XX	X
Quality Management System	Legal requirements for data collection/handling	XX	XX	XX	X
	Information on Patient Data Protection (e.g. if Exempt from consent, Opt-out, Opt-in)	XX	XX	XX	XX
	Policy on access to data	XX	XX	XX	XX
	Essential information available for verification by relevant authority (e.g. competent authority, notified body)	XX	XX	XX	XX
Data Gathering	Relevant Variables	XX	XX	XX	XX
	Linkability (Registry with other data source):				
	Deterministic	XX	XX	XX	X
	Probabilistic				X
	Use of Controlled Vocabularies	XX	XX	XX	X
	Use of nationally/internationally harmonized minimum data model	XX	XX	X	X
Data Storage	Security Protection against hacking, altering, deleting or stealing data	XX	XX	XX	
Methodologies Leading to Actionable Data	Conduct of analyses across different types of analysis frameworks	XX	XX	XX	
	Data Interpretation	XX	XX	XX	
Transparency/ Display/ Distribution	Report, Key elements and frequency of reports	XX	X	X	
	Website and web-reporting	X	X	X	

ELEMENTS	REGULATORY CATEGORIES							
	Initial Approval	Broadening Indication	Postmarketing Study	Other	Initial Approval	Broadening Indication	Postmarketing Study	Other
Legal requirements for data collection/handling	XX	XX	XX	X	XX	XX	XX	X
Information on Patient Data Protection (e.g. if Exempt from consent, Opt-out, Opt-in)	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Policy on access to data	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Essential information available for verification by relevant authority (e.g. competent authority, notified body)	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Relevant Variables	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Linkability (Registry with other data source):								
Deterministic	XX	XX	XX	X	XX	XX	XX	X
Probabilistic								X
Use of Controlled Vocabularies	XX	XX	XX	X	XX	XX	XX	X
Use of nationally/internationally harmonized minimum data model	XX	XX	X	X	XX	XX	XX	X
Security Protection against hacking, altering, deleting or stealing data	XX	XX	XX		XX	XX	XX	
Conduct of analyses across different types of analysis frameworks	XX	XX	XX		XX	XX	XX	
Data Interpretation	XX	XX	XX		XX	XX	XX	
Report, Key elements and frequency of reports	XX	X	X		XX	XX	XX	
Website and web-reporting	X	X	X		X	X	X	

Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making (IMDRF/Registry WG/N46 FINAL:2018)



1. 患者報告書情報 (Patient reported Information: PRI)や患者報告アウトカム (Patient-reported Outcomes : PRO) の医薬品安全性監視活動や症状管理での利用の種類
2. 日常臨床下でのPROデータの収集方法
  - 2.1 ePROシステムを用いたPROデータの電子的な直接収集 (eSource)
  - 2.2 ePROに関連した機能
  - 2.3. ePROシステムの概要と他のシステムでの連携 (電子カルテ、レジストリーシステム)
3. PROデータの収集と利用面での注意点と普及実装の課題
  - アウトカムの選定
  - ePROの仕様、回答画面の設計、規制要件
  - PROデータの欠損
  - 実施可能性の検討
  - 日常臨床のプロセスへの普及と実装
  - ケアギバーによる代理報告
  - PROデータの標準化、データベース化
  - 電子的な同意取得 (eConsent) の利用
  - 同意とデータの所有者 (オーナーシップ) 、Datasharing
  - PROデータの信頼性保証
  - 症状モニタリングによる診療加算
  - 行政からのガイダンス
4. 日常臨床、日常生活でのPRO収集の種類と事例
  - 4.1. 日常臨床での症状評価
    - 症状管理アプリ
  - 4.2. レジストリー
  - 4.3 医薬品とのコンパニオンアプリ
  - 4.4. ヘルスケアアプリ
5. PROに関するガイドライン
  - 行政機関 (FDA、EMA)
  - ISOQOL
  - ISPOR
  - Clinical Path Initiative
  - PCORI



### The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) (2018年、訪問及び公開情報の調査)

PVとPEに関する欧州18カ国173施設のネットワークを構成

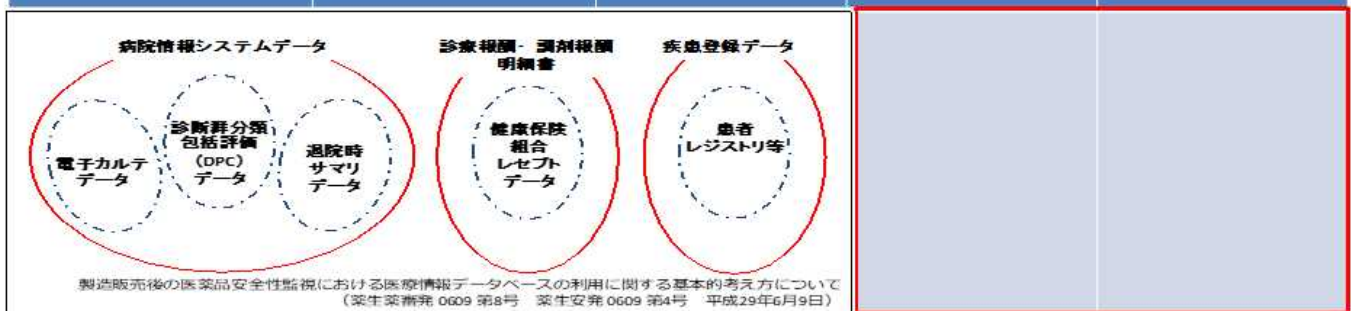
登録データソース127、疾患レジストリが1/3

研究方法論ガイダンス、プロトコルチェックリスト、行動規範等によるガバナンス体制のもと、製販後研究レジストリの運用管理 (1333研究、半数が規制当局からの指示)

- [EUPAS Register](#): The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies
- [ENCePP Database of Research Resources](#): a publicly accessible index of available European research resources
- [ENCePP Code of Conduct](#): a set of rules and principles for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance studies to promote transparency and scientific independence throughout the research process
- [ENCePP Checklist for Study Protocols](#): a tool to promote the quality of studies
- [ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology](#): a resource for methodological guidance in pharmacoepidemiology
- [The ENCePP Seal](#): The ENCePP Seal publicly identifies studies in the EU PAS Register that adhere to the entirety of the Code's provisions.

- 学ぶべきところ
  - 行動規範等によるガバナンス体制
  - 国を挙げてのレジストリ・研究データベースの構築
  - 研究方法論のガイダンス、プロトコルチェックリストを準備
  - 標準化の要素を取り入れつつ、質の高い研究の計画・実施・報告の体制
- 課題
  - EHR (Electronic Health Record) の利用
  - データの標準化、
  - EU以外へのネットワークの拡大など
- 未成熟
  - 品質マネジメント体制
  - mHealth等の新しい技術への対応

Electronic health records (EHRs)	Claims and billing activities	Product and disease registries	Patient-generated data	Mobile devices
----------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	------------------------	----------------





山口拓洋

研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに統計学的・データ管理学課題の検討」

宮路天平

研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びにデータ管理学的課題の検討」

小居秀紀

研究課題：「ICH E6 及び E8ガイドラン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

波多野賢二

研究課題：「電子的医療情報を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

上野悟

研究課題：「CDISC標準を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

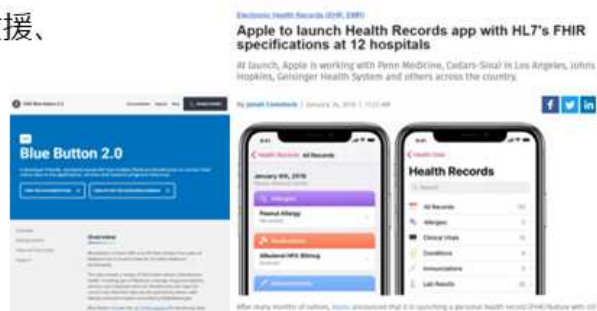
- 薬事・食品衛生審議会委員、PMDA審査経験者、PMDA専門委員
- MID-NET事業、CIN事業の担当者
- 生物統計家（薬剤疫学）、データ管理学専門家、製薬医学専門家
- CDISC Authorized Instructor (CDASH)、電子的医療情報専門家を含む体制

## 医療健康情報の交換規約の標準化

- HL7 FHIR  
Fast Healthcare Interoperability Resources
  - F - Fast (設計と導入)
  - H - Healthcare(医療)
  - I - Interoperable (相互運用性)
  - R - Resources(情報素材)
- SS-MIX2  
Standardized Structured Medical Information eXchange

大手ITベンダによる医療情報の相互運用性支援、HL7 FHIRの普及へ

- Amazon
- Google
- Microsoft
- Apple
- Oracle など



医療機関にSS-MIXストレージが広く普及し、診療情報交換の標準となっているが、HL7 FHIRの国内での実装に向けた取り組みが開始



	FHIRのターミノロジー標準	各国のFHIR実装におけるターミノロジー	日本の標準用語集
病名	SNOMED CT Clam(請求)の診断コード (はICD-10)	米: 診断ICD-10*9CT(SNOMED CT含む) 英: SNOMED CT UK 豪: 国独自 オランダ: SNOMED CT、ICD-10、オランダ国指定標準V&VN等	ICD-10対応標準病名マスター(HS005) 標準歯科病名マスター(HS013)
薬剤	SNOMED CT	米: RxNorm 英: SNOMED CT UK 豪: PBS Medicines Item Codes、GTIN for Medicines等 オランダ: SNOMED CT	HOTコード(HS001) レセプト電算処理システム用コード Yコード等
検査	LOINC	米: LOINC 英: SNOMED CT UK オランダ: LOINC	臨床検査マスタ(JLAC10+診療行為コード)(HS014)
画像	DICOM		画像検査項目コード JJ1017(HS017)
アレルギー	SNOMED CT	米: SNOMED CT、RxNorm 英: SNOMED CT UK 豪: 国独自 オランダ: SNOMED-CT	臨床検査マスタ(JLAC10)の識別コード等
手術・処置	SNOMED CT	米: CPT(Current Procedure Terminology)、SNOMED CT 英: SNOMED-CT オランダ: SNOMED-CT	レセプト電算処理システム用コード 外保連手術処置コード等

## 研究実施体制と研究課題

研究開発代表者  
中村治雅

山口拓洋  
研究課題: 「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに統計学的・データ管理学課題の検討」

宮路天平  
研究課題: 「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びにデータ管理学的課題の検討」

小居秀紀  
研究課題: 「ICH E6 及び E8ガイドラン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

波多野賢二  
研究課題: 「電子的医療情報を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

上野悟  
研究課題: 「CDISC標準を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

- 薬事・食品衛生審議会委員、PMDA審査経験者、PMDA専門委員
- MID-NET事業、CIN事業の担当者
- 生物統計家(薬剤疫学)、データ管理学専門家、製薬医学専門家
- CDISC Authorized Instructor (CDASH)、電子的医療情報専門家を含む体制

**Topics: Toward introduction of CDISC to clinical research and public health**

< Review >

**Clinical data standards and the new world of research science, technology, and data sources**

David R. Bobbitt<sup>1)</sup>, Bess LeRoy<sup>1)</sup>, Amy Palmer<sup>1)</sup>, Mike Hamidi<sup>1)</sup>, Rhonda Facile<sup>1)</sup>, Satoshi Ueno<sup>2)</sup>, Sam Hume<sup>1)</sup>, Peter Van Reusel<sup>1)</sup>, Jon Neville<sup>1)</sup>

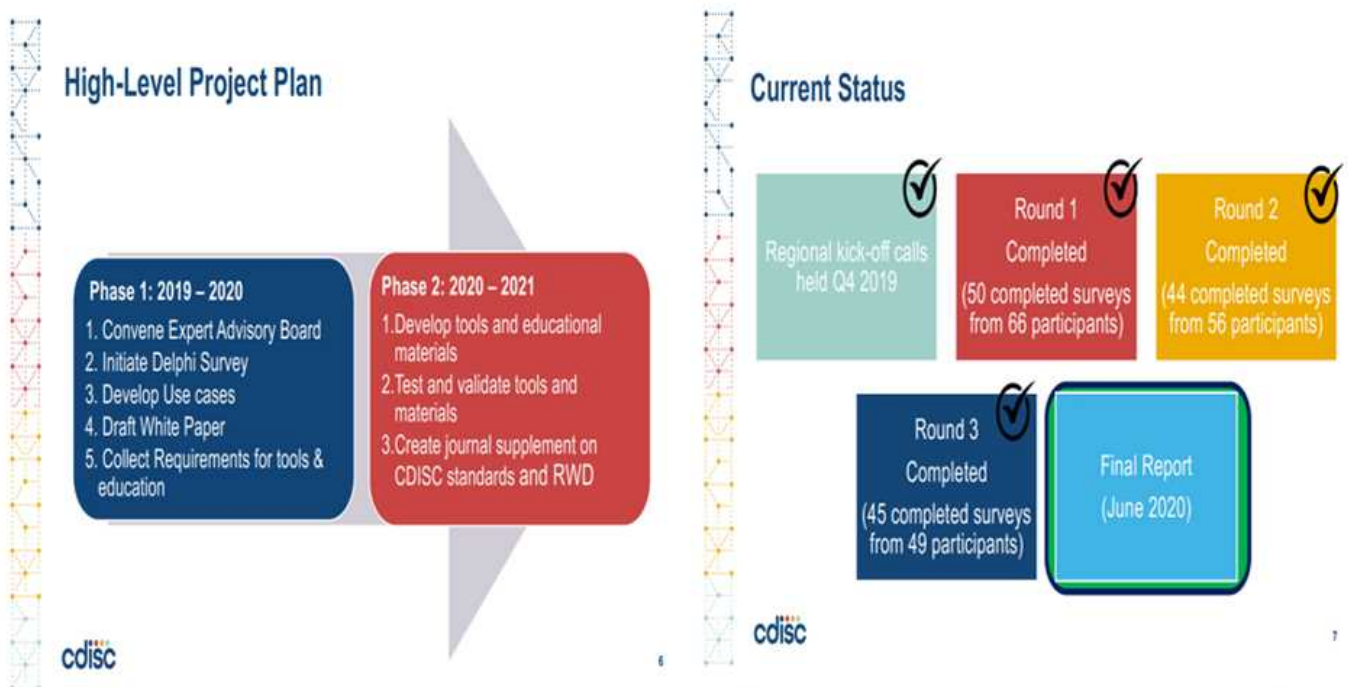
<sup>1)</sup> Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)

<sup>2)</sup> Center for Public Health Informatics, National Institute of Public Health (NIPH)

Real Word Data (RWD) also tends to have low quality, but it is expected that quality will be improved by incorporating CDISC standards into management of these data.

David R. Bobbitt, Bess LeRoy, Amy Palmer, Mike Hamidi, Rhonda Facile, Satoshi Ueno, Sam Hume, Peter Van Reusel, Jon Neville. Clinical data standards and the new world of research science, technology, and data sources. J. Natl. Inst. Public Health, 68 (3) p.194-201, 2019.

## CDISC RWD Connect



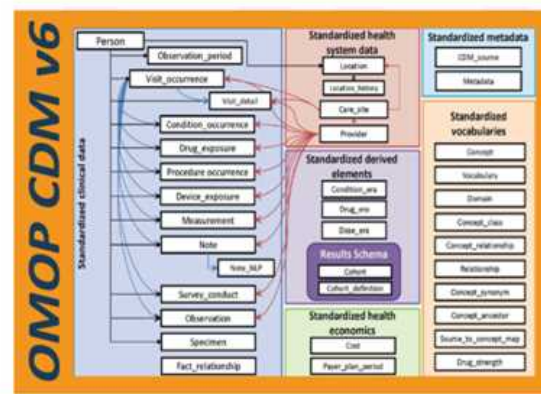
2019年に実施されたDelphi法による調査への参加  
今後の活動にも、参画する予定



- Observational Health Data Sciences and Informatics (OHDSI)
- CDISC標準は、介入を伴う治験等で有用
- 観察研究向けの標準として
  - Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data Model: **OMOP CDM**

*OHDSI is a multi-stakeholder, interdisciplinary collaborative to bring out the value of health data through large-scale analytics. All our solutions are open-source.*

*OHDSI has established an international network of researchers and observational health databases with a central coordinating center housed at Columbia University.*



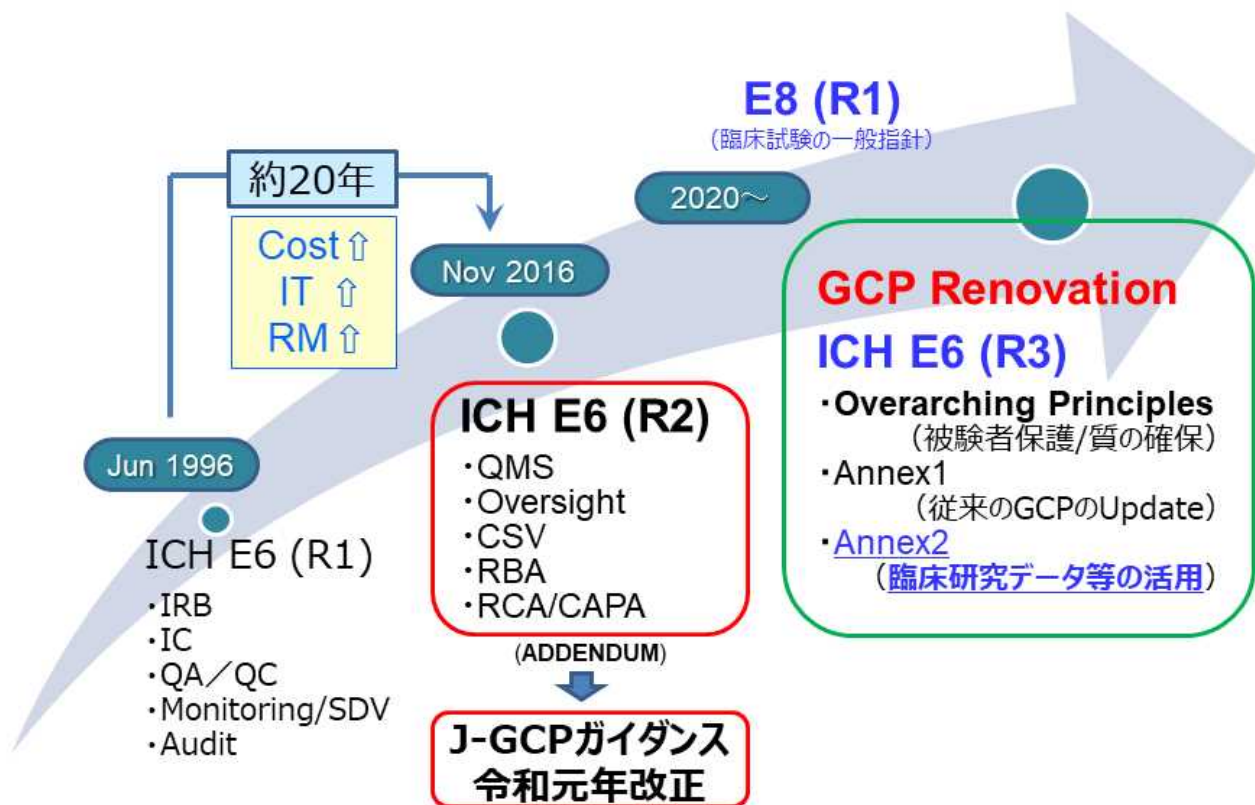
## 研究実施体制と研究課題

研究開発代表者  
中村治雅

- 山口拓洋  
研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに統計学的・データ管理学課題の検討」
- 宮路天平  
研究課題：「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びにデータ管理学的課題の検討」
- 小居秀紀  
研究課題：「ICH E6 及び E8ガイドラン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」
- 波多野賢二  
研究課題：「電子的医療情報を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」
- 上野悟  
研究課題：「CDISC標準を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

- 薬事・食品衛生審議会委員、PMDA審査経験者、PMDA専門委員
- MID-NET事業、CIN事業の担当者
- 生物統計家（薬剤疫学）、データ管理学専門家、製薬医学専門家
- CDISC Authorized Instructor (CDASH)、電子的医療情報専門家を含む体制





(「GCPポケット資料集2020 p205-207」より引用)  
Copyright © 2018 National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) 27



**Final Concept Paper**  
**ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice**  
**Dated 17 November 2019**  
*Endorsed by the Management Committee on 18 November 2019*

## Type of Harmonisation Action Proposed

The action proposed is a full rewrite and reorganization of the ICH E6(R2) Guideline entitled *Good Clinical Practice (GCP)*. The goal of this effort will be multifaceted and will include addressing the application of GCP principles to the increasingly diverse trial types and the data sources being employed to support regulatory and healthcare related decision-making on drugs, and provide flexibility whenever appropriate to facilitate the use of technological innovations in clinical trials. The development of E6(R3) will address the complexities of clinical trials in the current global regulatory climate.

(FDA website「<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>」よりダウンロード)

The proposed rewrite will include more specific discussions and refinement to E6 principles in the context of different trial types and data sources in the annexes as described below:

- Annex 1 - Interventional clinical trials

現行のR2を置き換えるもの

This will include the use of unapproved or approved drugs in a controlled setting with prospective allocation of treatment to participants and collection of trial data. This Annex will be developed simultaneously with the principles and objectives document to ensure consistency and to provide stakeholders with a complete package that can replace E6(R2); and

追加の考慮が必要な点

- Annex 2 - Additional considerations for non-traditional interventional clinical trials

This will include designs such as pragmatic clinical trials and decentralized clinical trials, as well as those trials that incorporate real world data sources. Before the drafting of Annex 2, its scope will be further clarified, to define the nature of trials involved, in an update to this concept paper.

(FDA website「<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>」よりダウンロード)

## ICH E6 (R3) 後の研究者主導臨床研究導入への課題

### ➤ 日本における規制

医薬品医療機器等法

臨床研究法

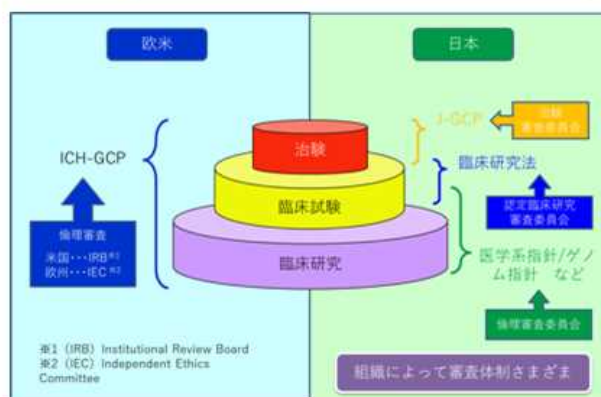
新統合指針(医学系指針、ゲノム指針)

“薬機法(ICH)の世界”と  
“臨床研究法”  
“新統合指針の世界”の壁  
(規制側と研究者側の壁)

### ➤ 臨床データの信頼性の確保、倫理面への配慮

- ① 医療機関と研究代表者(データベース保有者)との関係
- ② 研究代表者(データベース保有者)と申請者(企業等)との関係
- ③ 申請者(企業等)と薬事申請資料等との関係

企業の理解・連携  
(“企業の世界”と  
“アカデミアの世界”の壁)





## Type of Expert Working Group and Resources

The EWG will include experts from various disciplines including clinical, statistical, data science, clinical outcomes assessment, regulatory compliance, and potentially others. The group should have overlap of expertise with the experts of the E8(R1) EWG and work in close collaboration with them. The work of the group will involve engagements with a variety of stakeholders including academia and patient advocacy groups throughout the development process.

## Stakeholder Engagement



厚生労働科学特別研究事業・特別研究班

研究課題名: ICH-GCP改定における国内  
ステークホルダーの参画のための研究

研究代表者: 中村健一先生(NCC)

日本では厚労省特別研究班として対応

- 厚生労働科学特別研究事業(令和2年度)
  - ICH-GCP改定における国内ステークホルダーの参画のための研究
  - 日本のステークホルダーの意見をICH-GCP改定に反映させることを目指す
    - アカデミア(臨床研究中核病院+ナショナルセンター)、患者団体
    - あくまでexternal stakeholderとしての関わり
- タスク
  - ICH-GCPのレビュー・論点抽出
  - 国内アカデミアの意見調査
  - 国内患者団体からの意見調査
  - ICH-E6(R3)WGへの提言

GCPリノベーションセミナー – ICH最新動向とICH E6(R3)概要説明 –  
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/symposia/0089.html>

## 検討内容

研究課題: 「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準に関する海外事例の調査、課題整理、並びに統計学的・データ管理学課題の検討」

Fit for Purpose/Use Data Quality and Relevance  
RWD毎のRegulatory consideration  
海外調査 (EnCePP, etc.)

研究課題: 「疾患登録システムや医療情報データベース等の安全性情報収集の基準及び有効性評価での利活用に関する海外事例の調査、課題整理、並びにデータ管理学課題の検討」

Patient-reported Outcomes利用の現状と課題  
Patient-generated data, Mobile devices活用の規制

研究課題: 「ICH E6 及び E8ガイドラン改訂後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査、課題整理」

ICH renovationの動向調査  
薬事規制と臨床研究法、新統合指針の問題  
医療機関・研究代表者・申請者の問題

研究課題: 「電子的医療情報を活用した安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題検討」

HL7-FHIRの実態調査と今後の動向報告

研究課題: 「CDISC標準を踏まえた安全性情報収集の基準に関する国内及び海外事例の調査、課題整理」

CDISCからRWD活用への提言  
CDISC RWD Connectの活動への参加



山中 竹春

横浜市立大学 学長補佐・医学部臨床統計学教室 教授  
大学院データサイエンス研究科

**【要旨】**

医療情報データベースMID-NETは国内の複数の医療機関が保有する電子カルテ情報をデータベース化し、それらを医薬品安全性監視活動や薬剤疫学研究等に利活用することを目的に設立されたデータベースである。悉皆性の面でやや制限はあるものの、レセプト情報単独では得られない多様な電子カルテ情報が利用可能であり、検査値や臨床情報等をアウトカムとして用いる分析的な研究の実施可能性が期待できる点は大きな特長と言える。しかしながら、現在のところ、MID-NETは産学における利用経験が少ないデータベースであり、特にアカデミアでの利用経験は本学データサイエンス研究科のみである。我々は日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて、医療データサイエンティストと臨床医学研究者の共同により、アカデミアが意図するような分析的研究がMID-NETを用いて実施可能かどうかを検討している。臨床的な研究仮説として、経口抗凝固薬の使用に関する実態調査、ならびに薬剤の用量調整と脳卒中予防・出血性合併症との関連を明らかにすることを目的に開始したが、利用を進めていく上でMID-NETの特徴を知ると共に、運用上の課題も認識するようになった。本講演ではこれらを共有しつつ、かつ、諸外国においてがん領域で実際に薬事申請に用いられている電子カルテ由来データベースの実例等も紹介しながら、電子カルテ由来データベースの使用について検討する機会を提供したい。

**【略歴】**

1995年早稲田大学政治経済学部卒業、2000年早稲田大学大学院理工学研究科数学専攻修了。専門は医療データサイエンス、生物統計学。2000年九州大学医学部附属病院医療情報部助手より医療におけるキャリアを開始し、米国国立衛生研究所(NIH)生物統計部門フェロー、国立がん研究センター生物統計部部長などを経て、2014年公立大学法人横浜市立大学医学部臨床統計学教室教授。2018年同大学特命副学長、2019年より同大学学長補佐、2020年より同大学大学院データサイエンス研究科長。2020年より国立がん研究センター東病院(クロスアポイント)。主な学会活動として、日本計量生物学会(評議員、責任試験統計家)、日本臨床腫瘍学会(評議員、学術集会臨床試験推進プログラム部会長、国際委員会)、日本肺癌学会(評議員、データベース委員会副部会長、診療ガイドライン委員会)など多数。主な社会活動として、厚生労働省(厚生科学審議会専門部会、先進医療会議技術評価部会、保健医療専門審査会)、文部科学省(科学技術・学術審議会専門部会、モデルカリキュラムの全国展開に関する特別委員会)、内閣府(数理・データサイエンス・AI教育の認定制度創設に向けた有識者委員会)、日本医療研究開発機構(AMED)課題評価委員会、一般社団法人日本肝胆膵オンコロジーネットワーク副理事長、一般社団法人22世紀先端医療情報機構専務理事、The Lancet Statistical Reviewerなど。現在、日本医療研究開発機構医薬品等規制調和評価研究事業、日本医療研究開発機構ウイルス等感染症対策技術開発事業、文部科学省Society5.0に対応した高度技術人材育成事業の研究代表者。

# アカデミアによる医療情報データベース MID-NET利活用に関する研究

山中 竹春<sup>1,2</sup> 濱野 鉄太郎<sup>1,3</sup> 窪田 和巳<sup>2</sup> 飯室 聡<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 公立大学法人横浜市立大学 医学部 臨床統計学教室

<sup>2</sup> 公立大学法人横浜市立大学大学院 データサイエンス研究科

<sup>3</sup> P4統計株式会社

<sup>4</sup> 国際医療福祉大学 未来研究支援センター

## 日本医療研究開発機構 (AMED) 2018年度 医薬品等規制調査・評価研究事業 (2次公募)

公立大学法人横浜市立大学 記者発表資料



平成 31 年 2 月 5 日  
医学部 臨床統計学教室

### 横浜市大がアカデミア初の MID-NET 利活用を開始

横浜市立大学は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）が運営する大規模医療情報（電子カルテ、検査値、レセプト等）データベース「MID-NET (Medical Information Database Network)」<sup>※1</sup>の利活用が承認されたことを受けて、MID-NET を用いた医療情報データベース研究を開始します。アカデミアが MID-NET を利活用するのは初めてとなります。

本研究は、本学医学部やデータサイエンス学部のデータサイエンス専門家、および帝京大学、千葉大学、公益財団法人沖中記念成人病研究所、東京女子医科大学の研究者との共同研究により実施されます。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMED）平成 30 年度「医薬品等規制調和・評価研究事業（2次公募）」に採択された研究課題「アカデミアによる医療情報データベース研究における MID-NET 利活用に関する研究（研究代表者 山中竹春）」に基づき、実施されるものです。

【国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）平成 30 年度「医薬品等規制調和・評価研究事業（2次公募）」科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準等の策定、あるいは最先端の技術を活用した医薬品、医療機器等に係る評価法開発を実施し、世界に先駆けた国際規格・基準の策定の提案等を目指す事業です。

AMED WEB サイト [https://www.amed.go.jp/koubo/06/02/0602C\\_00002.html](https://www.amed.go.jp/koubo/06/02/0602C_00002.html)

事業年度：平成 30 年度～32 年度（3 年間）

補助金額：初年度 15,400 千円

## 研究班開始時（2018年度末）の背景

- **医療情報データベースシステム（MID-NET）**
  - 電子カルテデータが利用可能。具体的な利活用方法や分析的研究を実施する上での課題が明らかになっていなかった
- **横浜市大の特徴・経験**
  - データサイエンス教員数は全国一（と思う）
  - **ナショナルデータベース（NDB）**の解析経験
  - 多くの商用DBの解析経験
  - 行政と取り組んだ**オープンデータ**の活用経験を通じて知見を蓄積してきた

3

## 研究班の研究テーマ

- **生物統計家・臨床医学研究者の協働**により、複数領域に渡る7つの研究テーマへの取り組みから、以下を明らかにすること
  1. **以下の研究デザインの実施可能性**
    - I. 横断的な解析による治療・疾患の調査
    - II. 縦断的な解析による治療・病態の分析
  2. **発展的な統計解析手法の有効性**
    - 動的治療レジメ解析, 生存時間解析等

4



## 研究班の目的

- MID-NETをアカデミアで利用できる環境を整備する
- アカデミアでMID-NETを利用して、その特徴、ノウハウ、利用に当たっての留意点等を明らかにする

5

## 利活用の現状（PMDA以外）

有識者会議	利活用の承認年月日	利活用契約者の所属機関	調査・研究の名称	利活用区分*
第9回	2020/7/6	第一三共株式会社	ミネプロ錠1.25mg/ミネプロ錠2.5mg/ミネプロ錠5mgの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	(1)
第5回	2019/6/26	MSD株式会社	アトーゼット配合錠LD及びアトーゼット配合錠HDの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	(1)
第4回	2019/1/25	MSD株式会社	エレルサ錠50mg及びグラジナ錠50mg (EBR+GZR)を含むC型慢性肝炎治療薬処方前のB型肝炎ウイルス感染に関する検査実施状況を確認する記述的研究	(2)
第4回	2019/1/25	公立大学法人横浜市立大学	経口抗凝固薬に係る調査を通じたMID-NETの利活用に関する研究	(2)
第3回	2018/10/29	第一三共株式会社	「ブラリア皮下注60mgシリンジ」の再審査申請に係る安全性検討事項の調査	(1)
第2回	2018/9/18	ファイザー株式会社	イブランスカプセルの再審査申請に係る安全性検討事項の調査	(1)

**2019年4月から3年間の民間の利用数は6件**

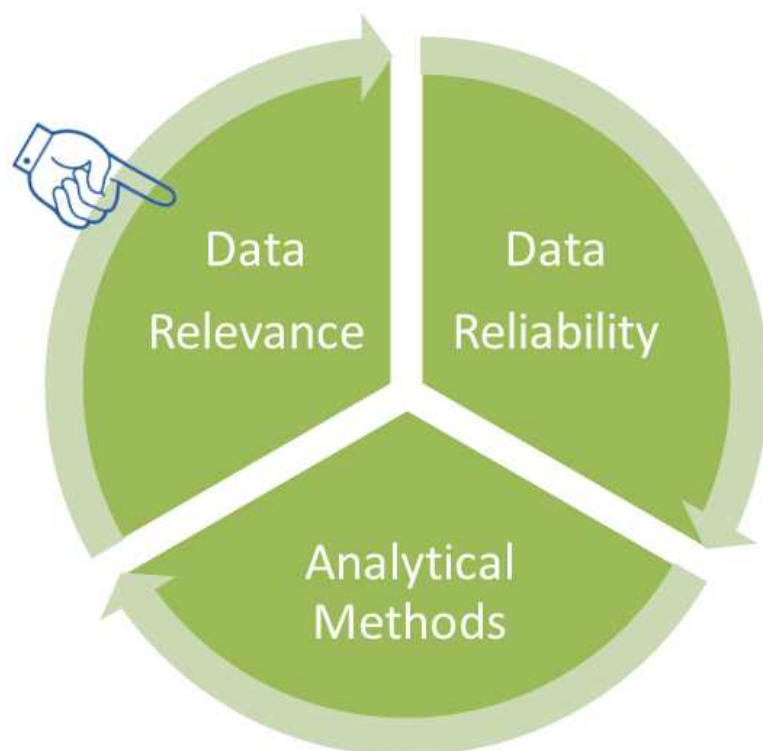
- **産業界 5件 (3社)**
- **アカデミア 1件 (1大学)**

1) 最新版を掲載しています。利活用の承認後に内容に変更があった場合には、変更内容を反映しています。

承認された利活用に関する情報 (<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0010.html>) 2021年1月24日現在

6

## RWDに必要と考えられる要素



Corrigan-Curay J<sup>1</sup>, Sacks L<sup>1</sup>, Woodcock J<sup>1</sup>

### Real-World Evidence and Real-World Data for Evaluating Drug Safety and Effectiveness

*JAMA* 320: 867-868, 2018.

<sup>1</sup>CDER, Food & Drug Administration

7

### **Data Relevance** (データの臨床的な適切さ)

- 検討対象の集団における介入やアウトカムについて十分な情報を含んでいるか？
- 利用できる変数と適切な解析方法により、臨床的課題に回答できるか？

8



## MID-NET : Data Relevance

- **MID-NET が他の RWD よりも優れている点**
  - 電子カルテ情報（SS-MIX2）対象例の多くが**検査値データ**を有している
  - **薬剤の処方**に関する記録が詳しい
    - 1回薬剤量, 期間, 用法など
    - 例：1日1回80mg/m<sup>2</sup>, 3週に1回, 静注
  - **注射の実施**に関する記録がある
    - 実際に投薬された状況が分かる
    - 経口薬に関する実施記録は少ない

9



## MID-NET : Data Relevance

- **MID-NET の特徴**
  - すべての日付情報に**乱数**が付与される  
（乱数は患者毎に共通なので、患者の期間（Survival Time）は正確に算出可能）
  - たとえば, 以下はできない
    - **月次, 週次の有症・発症例数**  
（分布はほぼ偏りなく推定できるはずだが, 正確ではない）
    - **実際の日付を基準とした処理（患者の組入や除外）**

10



## MID-NET : Data Relevance

- MID-NETに重要な背景因子が収載されていないことがある

- たとえば, 以下の背景情報はない

- **身長, 体重**

(DPCの方には記載あるが, DPC例に限定される)

- **収縮期血圧, 拡張期血圧**

(DPCも含め, 記載がない)



適正な薬剤投与量の計算, 用量強度の計算, 患者適格基準の確認に影響する可能性がある

- 疾患特異的に重要な背景因子が利用可能だろうか?

11

## 一般論 : EMR由来DB の Data Relevance

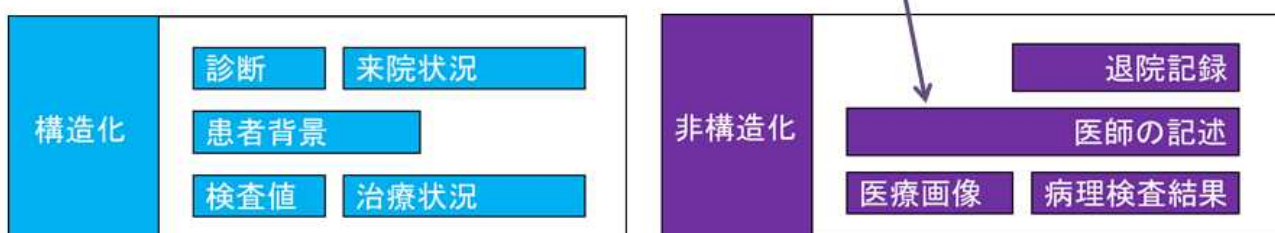
- 多少こみいった薬剤疫学解析を行う場合は「**非構造化データとして入力されている部分**」が課題になる

(1)前向きレジストリを収集する?

(2)疾患特異的EMRを導入してデータを吸い上げる?

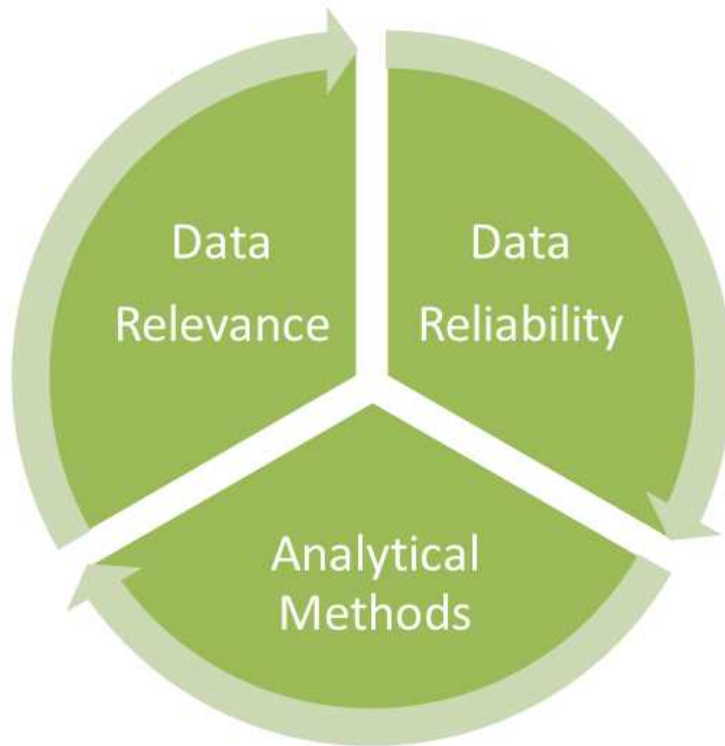
### 例: がん領域

臨床病期, 病理病期  
遺伝子異常  
既or未治療 など



12

## RWDに必要と考えられる要素



Corrigan-Curay J<sup>1</sup>, Sacks L<sup>1</sup>, Woodcock J<sup>1</sup>

**Real-World Evidence and  
Real-World Data for Evaluating  
Drug Safety and Effectiveness**

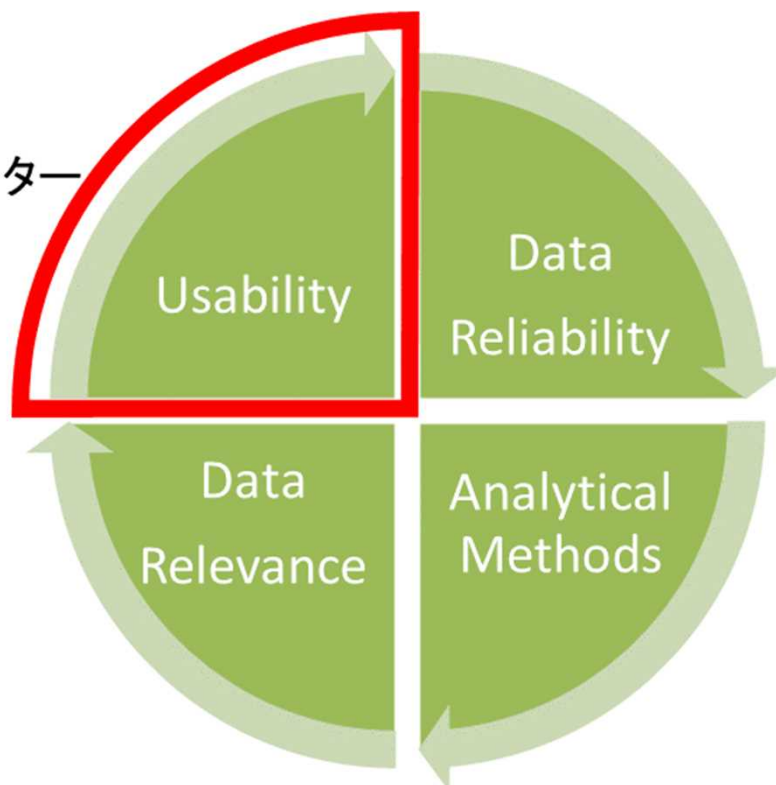
*JAMA* 320: 867-868, 2018

<sup>1</sup>CDER, Food & Drug Administration

13

## RWDに必要と考えられる要素 (Cont'd)

第4のファクター



14

## 5. MID-NET システムの利用（アカウント被発行者限定）

### （1）MID-NET システムで実施可能な作業

MID-NET 利活用者（アカウント被発行者）は、DB 作業部屋に設置された専用端末及び専用端末を介してデータセンターに設置された 2 種類のシステム（抽出システム及び統合処理システム）を操作することができます（図 1）。

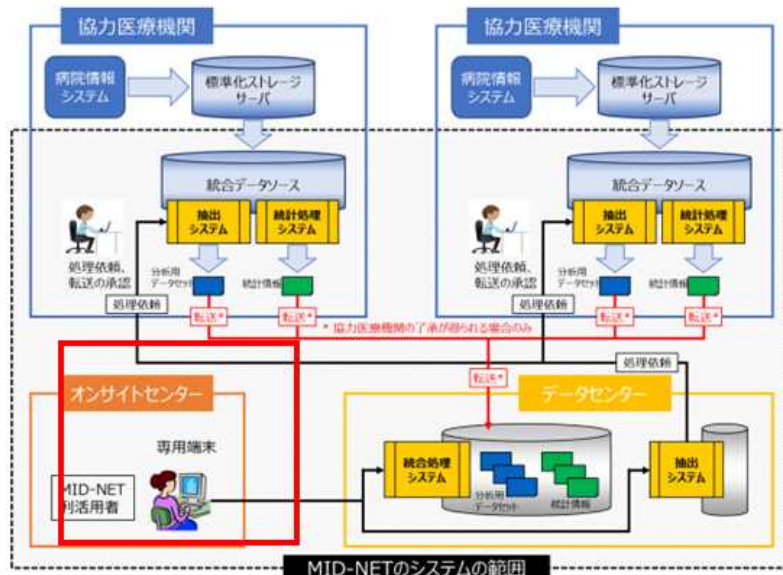


図 1 MID-NET システムの概要

**利活用者は  
オンサイトセンター  
で作業**

オンサイトセンター利用マニュアル

- 共通編 -

第 3 版 令和 2 年 12 月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

15

MID-NETを実際に利用した結果、  
特に利用開始の初期に、**Usability**の点で  
“使いにくさ”を実感

…何が？

16





## オンサイトセンターの作業

### 環境上の違和感

- **オンサイトセンターの設備**
  - 独立した作業室が2部屋, 用意されている
- **作業部屋の閉塞感**
  - 4畳半程度の**密閉空間** (壁に囲まれ, 窓は無い)
  - 3人以上で長時間作業するには厳しい面積
  - 机の上に専用端末のみ並んでいる
- **監視カメラON**

17



## オンサイトセンターの作業

- **作業時の制約**
  - 飲料類, 食事類の持ち込み不可
    - 休憩室での飲食は可
  - 電子機器類の持ち込み不可
    - パソコン, スマホ等は不可。休憩室に置く
    - 隣の作業室に人がいるのでスマホはマナーモード着信あっても気づかないので, 仕事上の支障
  - 紙に何かメモった場合は退出時にチェック
    - 個人の特定につながる内容でないか確認される

18



## 作業上のストレス

- フォルダ構造が深い上に、フォルダ名やファイル名が分かりづらい。どこに何があるかの説明資料はない。

例 FILE\_PRJ フォルダ

→ データセンターへの持ち込み フォルダ

→ 管理者からの提供資料 フォルダ

→ 2018-XXX\_2020XXXX\_調査用資料 フォルダ

→ 1\_利活用申出書及びコードリスト フォルダ

→ 2020XXXX提出 フォルダ

→ F\_2018-XXX\_2020XXXX\_02\_FA6\_FD.xlsx

- 深い階層のフォルダ構造から

F\_2018-XXX\_2020XXXX\_02\_FA6\_FD.xlsx のようなファイルが、200個、300個と並ぶ中、「エッと、あのファイルは・・・」と目視で探しだす作業が繰り返される状況を想定ください

19

- 
- **Windows上の作業がストレスフル**

- 作業端末は、右クリックが使用不可の設定

20



## 作業上のストレス

- **データ定義書が2種類あり、相互参照されている**
  - 詳細情報A-01\_統合データソースのテーブル定義\_2019XXXX
  - 詳細情報A-02\_分析用データソースのテーブル定義\_2019XXXX
  - A-02を読むと「A-01を参照」と書いてある
  - 相互参照がつながっていないことがある
- **サンプルデータが使いにくい**
  - 利用者のために準備された小規模サンプルデータセット
  - 同一患者について「データセット間がつながっていない」ので、作成したプログラムコードが通るかどうかのチェックが実は難しい

21

患者ID

データファイル1

データファイル2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7


変数1 変数2 変数3 変数4 変数5 変数6


変数7 変数8 変数9 変数10 変数11 変数12

期待

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7



実際

22





## 作業上のストレス

- **データセットの抽出指示は1回のみ**
  - 2回目以降は追加費用がかかる（いくら？）
  - 抽出のためのコーディング作業に神経を使う
- **病院拠点毎にデータセットファイルが抽出されるため、それらをセントラルで結合するのに時間がかかる**
  - ex. データセットが“**18ファイル/病院拠点 × 10病院拠点**”
  - 1ファイルあたり巨大なサイズなものもあり、SAS/Rで結合するのは時間がかかる。結合に数時間かかることも。

23



## 業務の継続性に関するストレス

- **利用可能時間が10時から17時まで**
  - 2時間枠が1日最大3個まで可（3営業日前までに要予約）
- **不定期にメンテナンス期間で使用不可**
  - 例：2020/12/23～2021/1/11は利用不可

24

## 業務の継続性に関するストレス

- 電子ファイル（SAS・Rプログラムコード、解析結果の出力、作業記録を記したWORDファイル等）の持ち込み／持ち出しに、都度申請が必要
    - 当日の持ち込み／持ち出しは原則不可
    - 作業後に依頼申請してから最大7営業日を要する
- 最大7営業日後にセンター現地で受け取り（郵送やダウンロードの方法はない）
- 時間が経ち、かつ生データが目の前にない職場でプログラミング作業を継続
- 外部で作業したファイルをセンターに持ち込む際も、事前申請

25

## 今回の研究を通じてわかったこと

- 多様なデータ項目が含まれており、確かに製薬企業のPV活動への活用は期待が持てると感じた
- ただ、今回のAMED研究で分かったのは、NDBや商用データベースに比べて、Usabilityに関する要改善事項が多すぎる点
  - **ベンダーの問題は大きい**
  - 我々のようなデータの扱いに慣れた人材でも、今のMID-NETを実施するのは容易ではない
  - 企業がMID-NETを避ける要因（の一つ）でもあろう

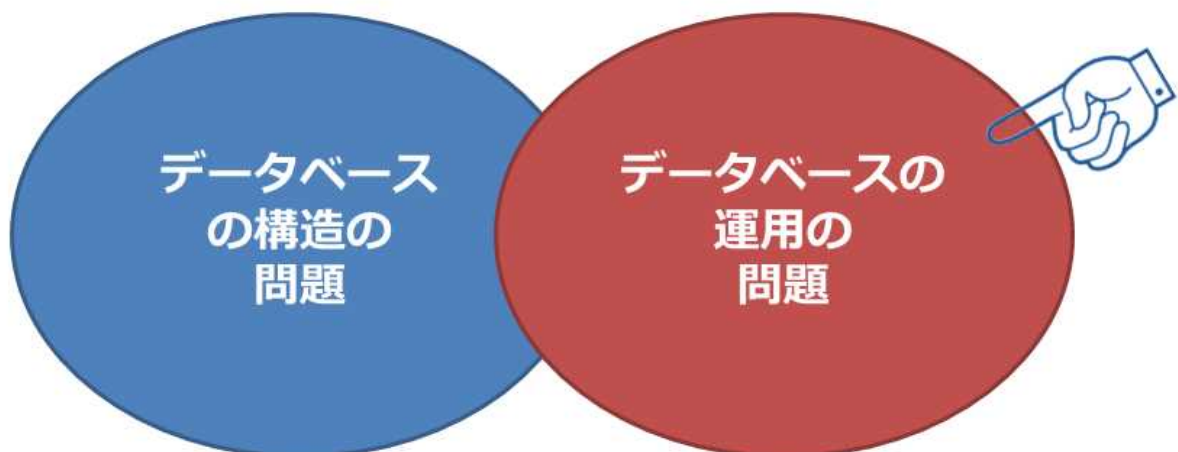
26

## MID-NETスタッフの熱意

- 現場のMID-NETスタッフの方々にはスクリプトの作成から抽出依頼までの全工程で、手厚いサポートを頂ける
- 何よりも「MID-NETを良くしたい」というスタッフの熱意、思いが感じられる

28

## ただし、Usabilityの問題は



- 「運用」の変更でカバーできる問題が実際は多い

27





### 利活用者のニーズに応じた、利便性向上への取組みを実施!

製造販売後調査を対象として  
**2021年度にサービス開始予定!**

- 利活用手続き・承認プロセスに関する煩雑な手続きを見直します!
  - オンサイトセンター以外でのデータ解析について検討します!
  - 統計情報の取り扱いを見直します!
- など、順次対応予定



ユーザーフレンドリーなデータベースの実現を目指します!

リーフレット「わかる! MID-NET®」  
<https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf>



29



## 今回のAMED事業を通じて感じとった MID-NETに関する本質的な難しさ

### 以下の点で、特異な状況にあるMID-NET

#### ■ 売り手と買い手の関係

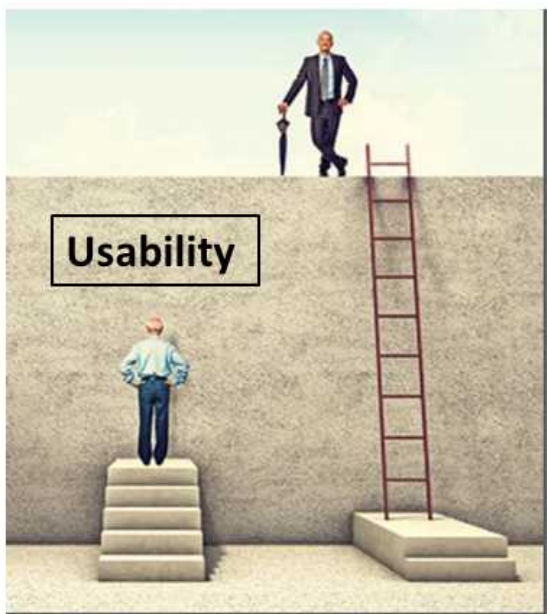
- 認可権限のある「規制当局」が売り手, 認可を与えられる「企業」が買い手
- MID-NET以外のことも考えると本音は共有しづらい関係

#### ■ そして、企業にとっては代替手段のある状況

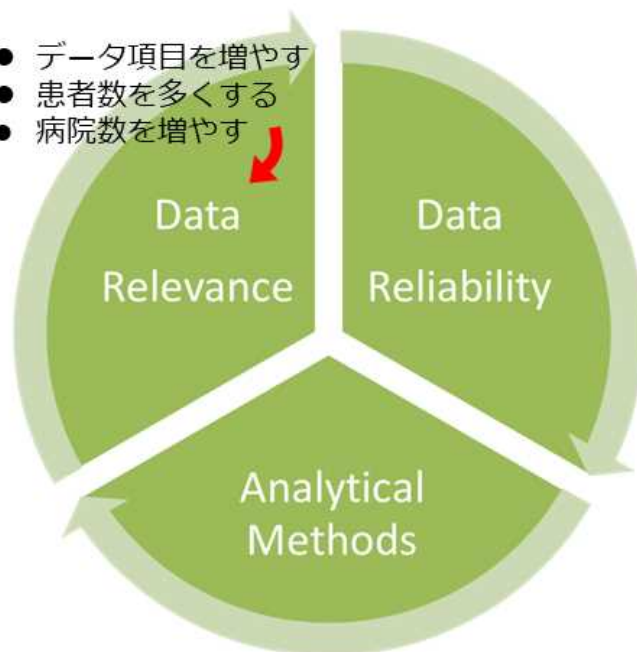
- この状況で、役所が高価格の製品を提供し、民間がその「製品の価値」を評価する、という稀な構造にある

民間に売るには“サービスの提供”という視点が大きい必要（高付加価値の製品を、と言ってるわけではなく、普通のサービスレベル）

30



- データ項目を増やす
- 患者数を多くする
- 病院数を増やす



## 【第三部】

### パネルディスカッション

座長:奥田 晴宏

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムスーパーバイザー  
佐瀬 一洋

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業 プログラムオフィサー

パネリスト:国土 典宏

国立国際医療研究センター 理事長

柴田 大朗

国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長

中村 治雅

国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナルメディカルセンター  
臨床研究支援部長

山中 竹春

横浜市立大学 学長補佐・医学部臨床統計学教室 教授

石井 学

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会  
タスクフォース1 リーダー

山本 英晴

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 部会長



医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス  
～多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題～

佐瀬 一洋

順天堂大学 大学院医学研究科 臨床薬理学 教授  
早稲田大学 医療レギュラトリーサイエンス研究所 招聘研究員

【要旨】

プレシジョン・メディシンの時代を迎え、医療イノベーション推進と持続可能性の両立はレギュラトリーサイエンスにおける最重要課題の一つである。世界的にはGCP刷新(ICH-E8R2/ E6R3)という大きな流れの中で、多様なデータ源に対応するための新たな方法論の開発が求められている。

既に米国医薬食品局(FDA)は、リアル・ワールド・データ(RWD)を活用したリアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念を提唱し、医療機器領域における戦略的レジストリ連携(sCRN)を皮切りに、医薬品や再生医療製品等を含めた幅広い分野において、規制科学的判断という目的に応じた(fit-for-purpose)信頼性や妥当性について、ガイダンス文書の発出や産官学連携(PPP)を通じた実践を開始している。

わが国においても、医療機器分野における国際規制調和の実践(US-Japan HBD)を通じ、2005年から約10年間にわたりPMDAとFDAの連携を軸として補助人工心臓の日米患者レジストリ連携(Intermacs-Jmacs)が構築され、その流れが国際レジストリ連携(iMACS)へと発展するという貴重な経験が得られている。しかしながら、国際規制調和のガイダンス文書(N32/ N43/ N48, IMDRF- RegistryWG)に引用されるなど世界的には高く評価されているにもかかわらず、国内では規制科学におけるRWD/RWEに対する理解は十分とはいえない。

今回のシンポジウムでは、希少がん/希少フラクションや遺伝子改変がん免疫療法(CAR-T)等、アンメット・メディカル・ニーズに対する医療イノベーションの最前線で期待される多様なデータ源に対応するための新たな方法論について、この分野における先駆者であるパネリストとともに、現状および将来への課題について検討したい。

【略歴】

1986年 京都大学医学部卒業  
1986年 京都大学医学部附属病院 医員(内科研修医)  
1987年 財団法人 田附興風会北野病院 医員(内科研修医)  
1989年 京都大学大学院医学研究科(内科系専攻・循環器内科学)  
1993年 同 単位取得修了、1994年 博士(医学)  
1994年 米国ハーバード大学ブリガム&ウイメンズ病院 客員研究員  
1997年 医療法人 親友会島原病院 循環器内科医長  
1998年 国立循環器病センター 運営部企画専門官(緊急部医師併任)  
1999年 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター 主任審査官  
2001年 国立循環器病センター 治験管理室長  
2002年 同 専門外来部医長(併任)、2004年 同 臨床試験開発室 室長  
2005年9月より順天堂大学大学院臨床薬理学教授  
2016年4月より早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所招聘研究員(併任)

Co-chair, WG2(Intermacs-Jmacs), US-Japan Harmonization by Doing (HBD). 2006-2011.  
SG5(Clinical Evaluation), Global Harmonization Task Force (GHTF). 2005-2010.  
Registry WG, International Medical Device Regulators Forum (IMDRF). 2014-



第6回 日本医療研究開発機構  
レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム  
医療イノベーションの推進におけるリアル・ワールド・エビデンスへの期待  
- レギュラトリーサイエンスからみた現状と今後の課題 -  
AMED 創薬事業部 規制科学推進課  
https://www.amed2020rs.jp  
令和3年2月8日(月) 13:00-17:50  
オンライン(ライブ配信)

# 医薬品等規制調和の国際統合化と リアル・ワールド・エビデンス

- 多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題 -

佐瀬 一洋 [sase@juntendo.ac.jp](mailto:sase@juntendo.ac.jp)

順天堂大学大学院 臨床薬理学

早稲田大学 医療レギュラトリーサイエンス研究所

循環器専門医・総合内科専門医・認定産業医・希少がんサバイバー

2021/02/08

Clinical Pharmacology and Regulatory Science, Juntendo University



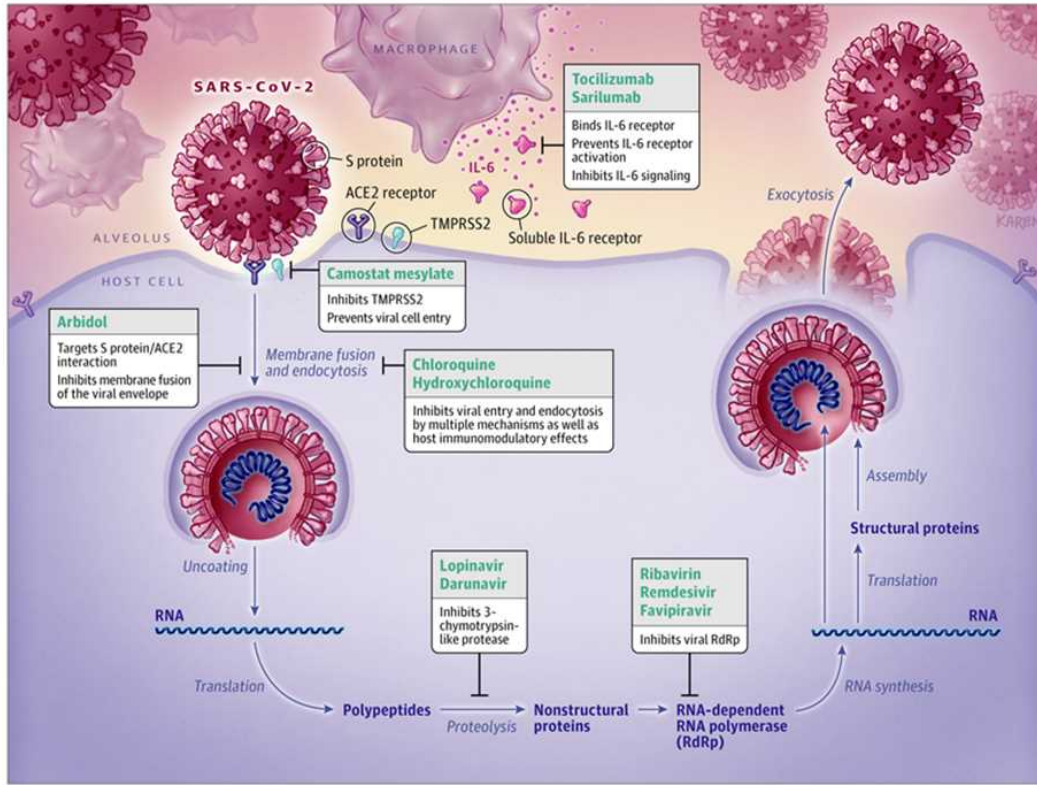
第6回 日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 医療イノベーションの推進におけるリアル・ワールド・エビデンスへの期待 - レギュラトリーサイエンスからみた現状と今後の課題 -  
令和3年2月8日(月) 13:00-17:50

## 医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス - 多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題 -

- 医学への敬意・医療への感謝・研究への希望
- 医薬品等規制調和の国際統合化 (E2E/RMP)
- 医薬品の使用成績調査と市販直後調査 (GPSP/GVP)
- IMDRF文書およびFDAからの提言 (RWD/RWE)
- パネル・ディスカッションにおける論点 (案)

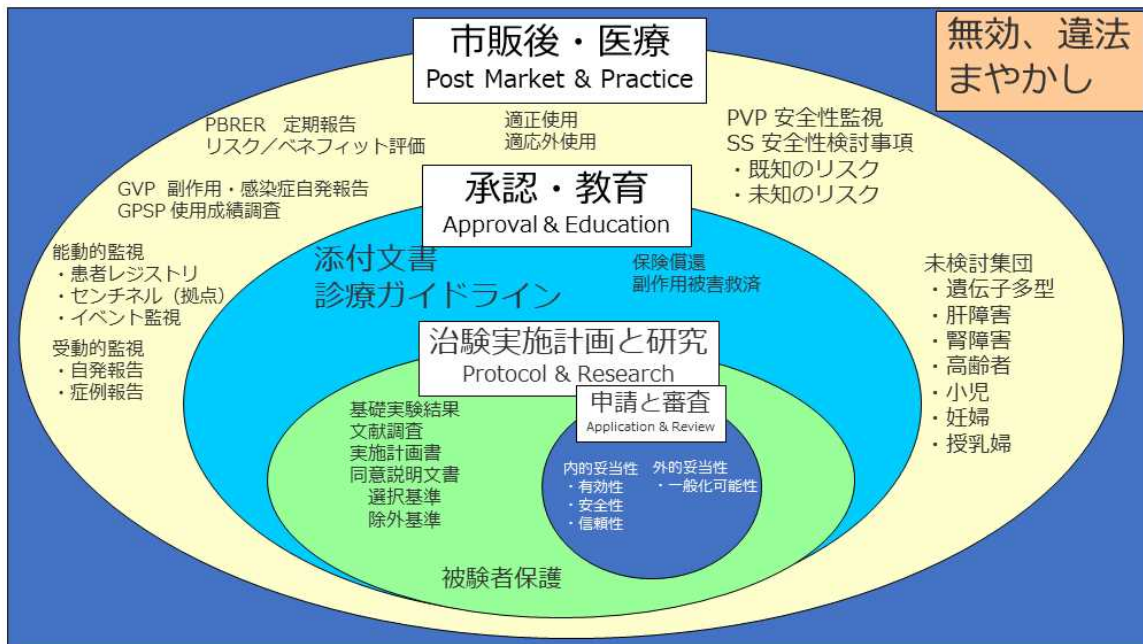
2021/02/08

Clinical Pharmacology and Regulatory Science, Juntendo University



Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): JAMA. 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019.

## リアル・ワールド・データ(RWD)への期待と課題





# 医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス

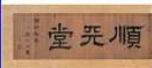
- 多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題 -

- 医学への敬意・医療への感謝・研究への希望
- 医薬品等規制調和の国際統合化 (E2E/RMP)
- 医薬品の使用成績調査と市販直後調査 (GPSP/GVP)
- IMDRF文書およびFDAからの提言 (RWD/RWE)
- パネル・ディスカッションにおける論点 (案)

2021/02/08

Clinical Pharmacology and Regulatory Science, Juntendo University






大阪府薬剤師会学術研修会  
平成18年2月4日 14:00-16:00  
大阪府薬剤師会館

## ICH-E2Eガイドラインに沿った 市販後安全性監視計画

～ 薬剤師への期待～

順天堂大学  
臨床薬理学教室  
佐瀬 一洋  
sase@skyblue.ocn.ne.jp



### 従来の市販後安全管理体系と GPMP

- 再審査・再評価制度
  - 使用成績調査
    - 約3000年、経度の1%未満の本邦の副作用・薬物相互作用の長期使用における安全性、副作用頻度等のデータを収集→平成12年改正で一度調査報告を提出
  - 特別調査
    - 小児、高齢者、妊産婦や併・併用薬等の含保患者を対象として安全性情報収集
  - 市販後臨床試験
    - 承認後の臨床データ、効果の範囲内でGCPに準拠して実施
- 副作用・感染症報告制度
  - 自発報告制度
    - 昭和34年「一般用医薬品(薬事法第69条)」として導入
    - 平成12年に市販後調査として報告制度活用を呼びかけ


Juntendo University Medical School

### 平成17年4月の市販後安全管理体系見直し


- 国際統合性の確保
  - 製造業から製造販売承認へ
- 再審査・再評価制度 (GPSP)
  - 製造販売後特別調査、製造販売後臨床試験
    - わが国独自の制度
    - 国際的な標準に準ずる薬事上のインタタイプ
    - 科学的手法導入の必要性
    - 種々の副作用を留意していく(副作用の回避)
- 副作用・感染症報告制度 (GVP)
  - 従来では新薬・後発品を問わず全ての医薬品に適用
  - CICMS: Council for International Organization of Medical Sciences
  - 個別症例報告と安全性定期報告

Juntendo University Medical School

開発の国際化と承認審査の迅速化  
→ 市販後安全性対策の充実が急務



開発の国際化  
承認の迅速化



未知の事象  
国際統合性

Juntendo University Medical School

### 開発の相 (phase) と試験の種類 (type)

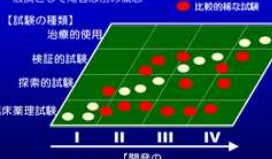
一般論として両者は別の概念

- 一般的に実施される試験
- 比較的稀な試験

【試験の種類】

治療の使用	●
検証的試験	●
探索的試験	●
臨床薬理試験	●

【開発の相】



ICH-E8 (臨床試験の一般指針) (参照: www.ich.org.jp/glic/efficacy/) より

## 市販後 (製造販売後) の安全管理体系

承認

→

使用成績調査

特別調査

市販後臨床試験

再審査

→

再評価

GPSP: Good Post-marketing Study Practice  
(医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準)

承認

→

市販後調査

副作用・感染症報告 (自発報告) ※

安全性定期報告 (PSUR)

GVP: Good Vigilance Practice  
(製造販売後安全管理基準)


※ PSUR (Periodical Safety Update Report, ICH-E2C) (平成9年3月27日薬安第32号) に代わり  
 PBRER (Periodical Benefit-Risk Evaluation Report, ICH-E2C(R2)) (平成25年5月17日薬務省告示第0517第1号)

大阪府薬剤師会学術研修会  
平成18年2月4日 14:00-16:00  
大阪府薬剤師会館

順天堂大学  
臨床薬理学教室  
佐瀬 一洋  
sase@skyblue.ocn.ne.jp

# ICH-E2Eガイドラインに沿った 市販後安全性監視計画

## ～ 薬剤師への期待～




### 国際統合化の動き： CIOMSとICH

- CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences)
  - 国際症例報告 (ICSR: Individual Case Safety Report)
  - 安全性定期報告 (PSUR: Periodical Safety Update Report)
- ICH (International Conference on Harmonization)
  - ICH-E2A 緊急副作用報告の定義と基準
  - ICH-E2B 副作用報告に必要なデータ項目
  - ICH-E2C 安全性定期報告 (PSUR)
  - ICH-E2E 医薬品安全監視の計画



### ファーマコビジランス Pharmacovigilance (PV)

- ドラッグ・モニタリング
  - 市販後の副作用個別症例報告の収集・評価
  - 自発報告
  - 個別対応：点情報処理
- ファーマコビジランス
  - 市販後の副作用個別症例報告の収集・評価
  - リスク・ベネフィットの評価も実施
  - 自発報告、定期報告 (PSUR)、薬剤疫学
  - 総合評価：面情報処理



安全性検討事項(Safety Spec)	医薬品安全性監視計画	別添：安全性監視方法
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定されたリスク、潜在的リスク、検討不十分な集団/状況</li> <li>毒性、QT延長、肝・腎障害、相互作用</li> <li>小児・高齢者・妊産婦・遺伝的多型</li> <li>最も重要な副作用と潜在的リスク</li> <li>食物も含めた相互作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性検討事項に基づいて作成</li> <li>通常の医薬品安全性監視(Routine Vigilance)</li> <li>副作用発生率・頻度、重症化率の把握</li> <li>薬剤併用に関する副作用発生率の把握(PSUR)</li> <li>薬剤併用・相互作用に関する監視計画</li> <li>特定の課題/不均衡性に対する監視計画</li> <li>疫学調査による評価</li> <li>疫学調査の方法、その実施の時期、実施時期</li> <li>併用による報告の手続き</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>受動サーベイランス</li> <li>自発報告、症例報告</li> <li>積極的サーベイランス</li> <li>積極的報告— 疫学報告、歩留報告</li> <li>イベントモニタリング、レジストリ</li> <li>比較観察研究</li> <li>新薬研究、ケースコントロール研究、コホート研究</li> <li>記述的研究</li> <li>疾患の自然史、薬剤使用状況</li> <li>画一の方法から臨床疫学/薬物疫学的手法へ</li> </ul>





# ICH-E2E: Pharmacovigilance Plan 医薬品安全性監視の計画

1. 緒言
  1. 目的
  2. 背景
  3. 適用範囲
2. 安全性検討事項 (Safety Specification)
  1. 安全性監視事項の要素
  2. 要約
3. 医薬品安全性監視計画
  1. 医薬品安全性監視の構成
  2. 医薬品安全性監視の方法
4. 参考文献
5. 別添： 医薬品安全性監視の方法

Juntendo University Medical School



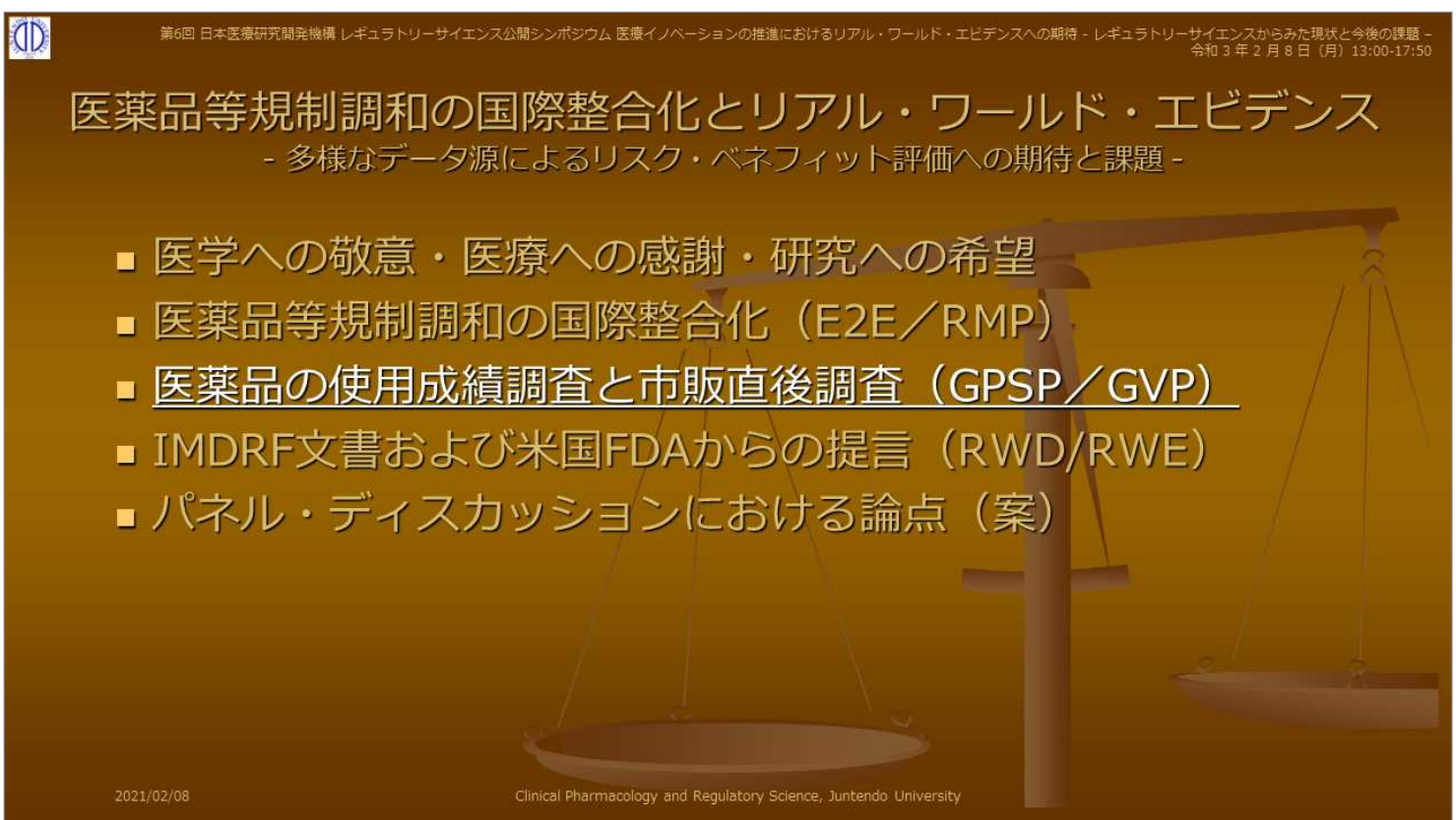
第6回 日本医療研究開発機構 レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 医療イノベーションの推進におけるリアル・ワールド・エビデンスへの期待 - レギュラトリーサイエンスからみた現状と今後の課題 -  
令和3年2月8日(月) 13:00-17:50

## 医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス

- 多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題 -

- 医学への敬意・医療への感謝・研究への希望
- 医薬品等規制調和の国際統合化 (E2E/RMP)
- 医薬品の使用成績調査と市販直後調査 (GPSP/GVP)
- IMDRF文書および米国FDAからの提言 (RWD/RWE)
- パネル・ディスカッションにおける論点 (案)

2021/02/08 Clinical Pharmacology and Regulatory Science, Juntendo University





レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会・特別コース  
**第一回 メディカルアフェアーズ(MA)**  
 担当者養成特別講座  
 —新時代を迎えたMAの体制構築へ向けて—  
 ③医薬品RMP、臨床研究・試験の品質管理  
**第14講：医薬品リスク管理計画のレビュー**  
 —科学的見地から安全性監視計画を考える—

2014.11.25 10:40~11:40  
 NPO日本医薬品安全性研究ユニット  
 久保田潔  
[Kubotape-iky@umin.ac.jp](mailto:Kubotape-iky@umin.ac.jp)

## GPSP省令とH17.10.27通知

- この省令において「製造販売後調査等」とは、**使用成績調査**又は製造販売後臨床試験をいう(GPSP省令第2条)
- 「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドライン」(H17.10.27)に詳細
  - E2E通知(H17.9.16)の**1カ月後**に発出された通知
  - 現在もPVPを実効支配

## H17.10.27通知の「使用成績調査」

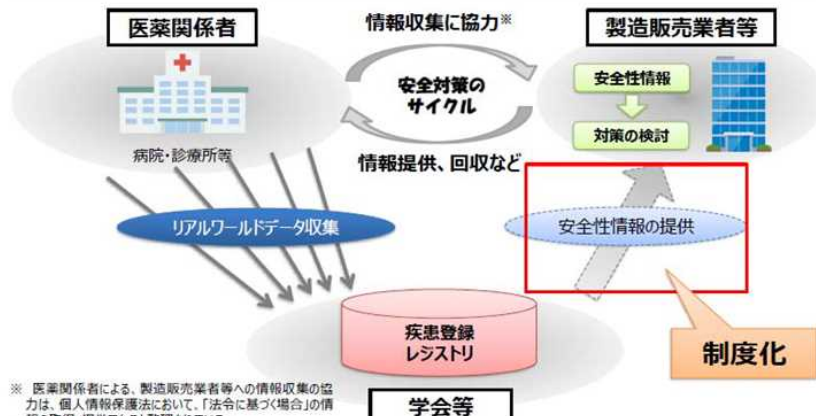
- 医薬品の $\cdot\cdot$ (GPSP省令) $\cdot\cdot$ に基づき、製造販売後実施する調査及び試験は次のとおり(1. 調査・試験の基本的な考え方)
  - RMPとの関係は？E2Eはどこに行ったのか？
- 以下の事項等を把握することを**主な目的**(3項目：後述)とする。
  - SSによって特定された問題の究明が主目的ではない
  - 主目的が同一であり、調査方法も同一
    - SSは重点調査項目(副次的目的)に格下げ



## 薬機法改正 (2019年12月公布)

リアルワールドデータの充実  
 リアルワールドデータの安全対策への積極的な活用

○ 薬機法上、医薬関係者による情報収集への協力について規程が定められている。現在、学会等がリアルワールドデータを収集する体制を構築しているところ。リアルワールドデータが安全対策において重要な情報源となることが想定される。



※ 医薬関係者による、製造販売業者等への情報収集の協力は、個人情報保護法において、「法令に基づく場合」の情報取得・提供であると整理されている。



# 医薬品等規制調和の国際統合化とリアル・ワールド・エビデンス

- 多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題 -

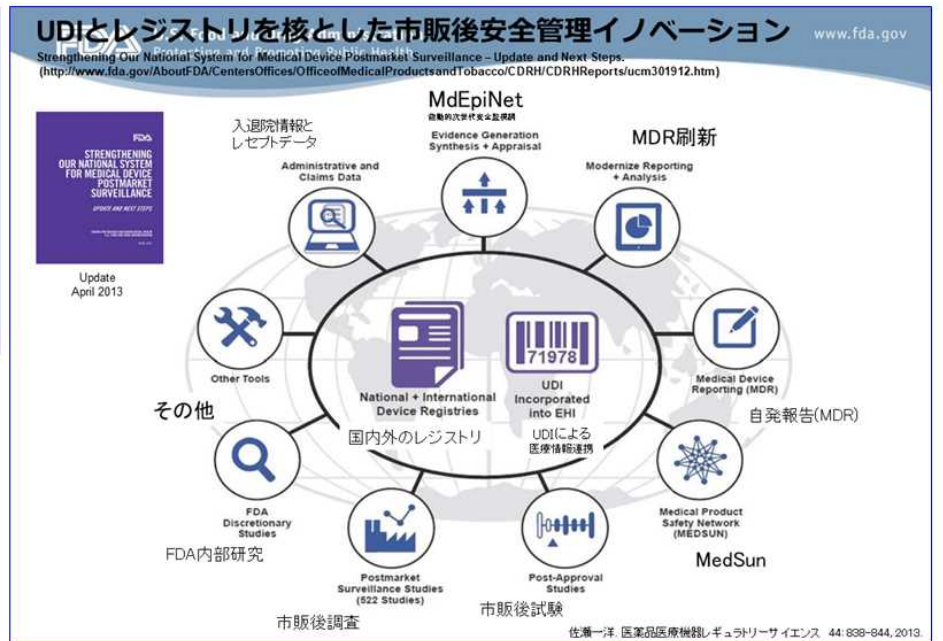
- 医学への敬意・医療への感謝・研究への希望
- 医薬品等規制調和の国際統合化 (E2E/RMP)
- 医薬品の使用成績調査と市販直後調査 (GPSP/GVP)
- IMDRF文書およびFDAからの提言 (RWD/RWE)
- パネル・ディスカッションにおける論点 (案)

2021/02/08

Clinical Pharmacology and Regulatory Science, Juntendo University

## 米国FDAにおける医療機器規制改革 (MDEpiNet)

Striking the Right Balance ...  
How Safe is Safe Enough?  
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE  
Perspective  
MARCH 9, 2012  
Here We Go Again — Another Failure of Postmarketing Device Surveillance  
Robert C. Messeri, M.D.  
The goal of postmarketing surveillance of medical devices is to enhance public health by gathering information about the incidence of adverse experience with devices. However, patients in the  
device registries for understanding, we need data on use, misuse, alterations and their outcomes and in a quarterly with the lead work when identifying safety is needed



Working Group 2 Report  
Report of Past Projects:  
**INTERMACS-JMACS**  
- Models for International and Inter-Agency Registries



Kazuhiro Sase, MD, PhD  
sase@juntendo.ac.jp  
Juntendo University (Tokyo, Japan)

**IMPACT YOUR PRACTICE**

**Innovative Medical Device and Registry**

"Implantation of an MCSS is not a simple, time-limited treatment episode. Because of the patient's total dependence on the device and because problems can occur at any time, clinical trial subjects should be followed closely during the trials; they and other MCSS patients should be followed, through a registry, for the remainder of their lives. Maintaining a registry of MCSS recipients should be considered a routine aspect of this care. The committee recommends that [we] support long term follow up studies of an adequate sample of MCSS patients."

**The Artificial Heart: Prototypes Policies and Patients;**  
Institute of Medicine Report, 1991.



CRT2012 CARIOVASCULAR RESEARCH TECHNOLOGIES

**Strength, Weakness, Opportunity, and Threat**

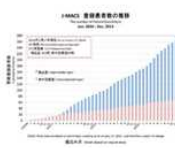


ORIGINAL CLINICAL SCIENCE

**Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report**

Takeshi Nakatani, MD, PhD,\* Kazuhiro Sase, MD, PhD,<sup>†</sup> Hiroaki Oshiyama,<sup>‡</sup> Masatoshi Akiyama, MD, PhD,<sup>§</sup> Masao Horie,<sup>||</sup> Kan Nawata, MD, PhD,<sup>¶</sup> Tomohiro Nishinaka, MD, PhD,<sup>||</sup> Yoshihisa Tanoue, MD, PhD,<sup>||</sup> Koichi Toda, MD, PhD,<sup>||</sup> Masao Tozawa,<sup>||</sup> Shunichi Yamazaki,<sup>||</sup> Masanobu Yanase, MD,<sup>||</sup> Hiroshi Ohtsu, MS,<sup>||</sup> Michiko Ishida, PhD,<sup>||</sup> Ayaka Hiramatsu, MPharm,<sup>||</sup> Kensuke Ishii, PhD,<sup>||</sup> Soichiro Kitamura, MD, PhD<sup>||</sup> and on behalf of the J-MACS Investigators

From the \*Principal investigator, Chair, JMACS Operating Committee, Maki Hospital, Osaka, Japan; <sup>†</sup>Co-principal investigator, JMACS Operating Committee, Juntendo University, Tokyo, Japan; <sup>‡</sup>Investigator, JMACS Operating Committee, Nippon Corporation, Osaka, Japan; <sup>§</sup>National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; <sup>||</sup>Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Tokyo, Japan; and the <sup>¶</sup>Chair, JMACS Secrecy Committee, National Central and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.



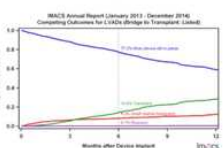
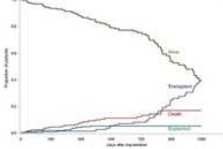
**intermacs**

Kerlin, et al. Third INTERMACS Annual Report  
J Heart Lung Transplant. 2011 Feb;30(2):115-23.



**J-MACS**

Nakatani et al. J-MACS First Report.  
J Heart Lung Transplant. 2017 Oct; 36(10):1087-1096.



国際医療機器規制調和事業におけるガイダンス文書への引用



**IMDRF** International Medical Device Regulators Forum

DRAFT IMDRF/Registry WG (WD)/NXXR1

**Qualifiers to define the impact, value and sustainability of the medical device registry:**

- DEVICE:** Has sufficient device information ( unique device identification )
- QUALITY SYSTEM:** Is part of continual quality assurance system as device technologies get adopted (including outlier identification).
- BENEFICIAL CHANGE:** Has established mechanisms to bring beneficial change in health care delivery through stakeholder participation.
- EFFICIENCY:** Data collection is embedded in the health care delivery system and integrated with work flow of clinical teams. (Not overly burdensome).
- ACTIONABLE DATA:** Provides actionable information for decision makers.
- TRANSPARENCY:** the governance structure, data access, and reporting.
- LINKABILITY:** Can be linked with other data sources for research and achievement.
- TOTAL DEVICE LIFE-CYCLE:** Can serve as infrastructure throughout the device life cycle.



2019/12/10

Clinical Pharmacology & Regulatory Science, Juntendo University

**IMDRF** International Medical Device Regulators Forum

Phase 2 - Key Concepts:  
Examples of Tools Used in Registries

- Cumulative sum of outcomes (CUSUM)**  
- Allows for determination of excessive rates of failures or adverse events
- Cumulative Revision Rate Over Time**  
- Allows for identification of outliers when compared to overall or group average
- Funnel Plots**  
- Comparison of the observed events (e.g. specific device failure) against the national average within the population

**IMDRF** International Medical Device Regulators Forum

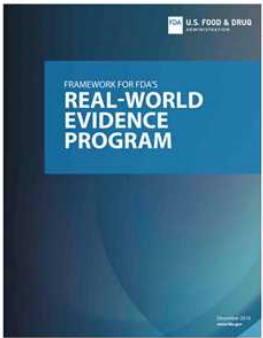
14. APPENDIX 1: Proposed Series of Elements for an Assessment of Regulatory Use

ELEMENTS	REGULATORY CATEGORIES			
	Medical Devices	Implants	Software	Other
Device Identification	Y	Y	Y	Y
Quality System	Y	Y	Y	Y
Beneficial Change	Y	Y	Y	Y
Efficiency	Y	Y	Y	Y
Actionable Data	Y	Y	Y	Y
Transparency	Y	Y	Y	Y
Linkability	Y	Y	Y	Y
Total Device Life-Cycle	Y	Y	Y	Y



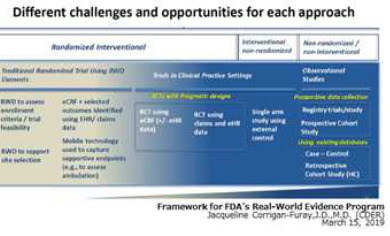


# リアル・ワールド・エビデンス(RWE)という新概念



FDA RWE Program: December 2018

## Wide Spectrum of Potential Uses of RWD / RWE in Clinical Studies



## Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices (August 31, 2017)

**Real-World Data (RWD)**  
RWD are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources.

**General considerations for the use of RWE**  
RWD may potentially be used include the following:

**Real-World Evidence (RWE)**  
RWE is the clinical evidence regarding the usage, and potential benefits or risks, of a medical product derived from analysis of RWD.  
Under the right conditions, data derived from real world data sources can be used to support regulatory decisions.

- A. Expanded Indication for Use
- B. Postmarket Surveillance Studies (Section 522)
- C. Post-Approval Device Surveillance as Condition of Approval
- D. Control Group
- E. Supplementary Data
- F. Objective Performance Criteria and Performance Goals

Real-World Evidence — What is it and What Can It Tell Us?  
FDA. NEJM 375:2293, 2016

**RWD:** 日常業務の中でルーチンに収集される多様なデータ源  
**RWE:** 規制目的に応じた (Fit-for-Purpose) 信頼性と妥当性

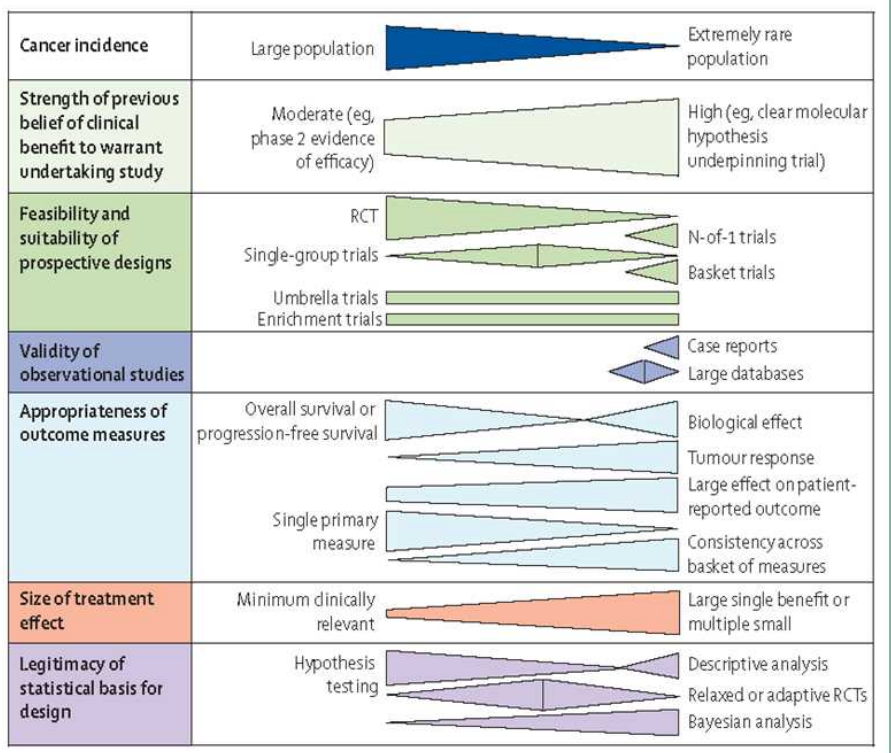
## 各方法論の利点/欠点

### Rare cancers 3 Research methods to change clinical practice for patients with rare cancers

Rare cancers are a growing group as a result of reclassification of common cancers by molecular markers. There is therefore an increasing need to identify methods to assess interventions that are sufficiently robust to potentially affect clinical practice in this setting. Methods advocated for clinical trials in rare diseases are not necessarily applicable in rare cancers. This Series paper describes research methods that are relevant for rare cancers in relation to the topic of incidence levels. Strategies that maximise recruitment, minimise sample size, or maximise the usefulness of the evidence could enable the application of conventional clinical trial design to rare cancer populations. Alternative designs that address specific challenges for rare cancers with the aim of potentially changing clinical practice include Bayesian designs, uncontrolled n-of-1 trials, and umbrella and basket trials. Pragmatic solutions must be sought to enable some level of evidence-based health care for patients with rare cancers.

**Introduction**  
There are no fixed criteria for the definition of a rare cancer, but a malignant disorder that has an incidence of six or less per 100,000 people per year is commonly classed as rare. Investigation of treatments for rare cancers is important—collectively more than 20% of all

**Challenges of conventional trials in rare cancer**  
The conventional phase 3 clinical trial design for assessing clinical practice is a hypothesis-testing randomised, controlled, trial with parallel-group treatment comparisons. Such trials are at the highest level of the hierarchy of evidence for assessing the



Lancet Oncol 2016;17:e70-80



# 各データ源の 利点/欠点

## REVIEWER

### Real-world Evidence—What Does It Really Mean?

David Haidich, MD, PhD  
Medical Health, Johns Hopkins

Andrew Kirk, PhD  
Cardiac Health, University of Michigan

Joseph Iribarren, MD  
Cardiac Health, University of Michigan

David Cella, MD  
Medical Health, Johns Hopkins

David Asch, MD  
Department of Medicine, Oregon Health and Science University

Much has been written about real-world evidence (RWE) in scientific papers and the media. Although some researchers and journalists tout its value, others are vocal in challenging its ability to point out shortcomings and downplaying any potential benefits. Despite an emphasis on the importance of RWE in the 21st Century Cures Act, a general definition of the term has not been uniformly embraced. The US Food and Drug Administration defines RWE as "data regarding the usage, or the potential benefits or risks, of a drug derived from sources other than traditional clinical trials."<sup>1</sup> In addition, the agency's Real-World Evidence Program Framework defines real-world data (RWD) as "data relating to patient health status and the delivery of health care routinely collected from a variety of sources."<sup>2</sup> To maximize the potential of RWE and define its role moving forward, limitations must be balanced with needs when considering RWD sources (Table).

**Real-World Evidence Collected from RWD** which can be compared to data collected from traditional clinical trials (RCTs) is derived from groups such as those representing geographic, ethnic, or socioeconomic diversity. Real-world evidence can be derived through routine daily clinical practice or through patient interactions in their customary daily environment. Because greater than 90% of patients with cancer are treated outside RCTs,<sup>3</sup> RWE presents a unique avenue for obtaining data on patients with characteristics outside those typically represented in RCTs. Real-world evidence is derived from a variety of sources, including electronic health records, administrative claims, patient-generated data, patient registries, and social media.

**Administrative Claims**  
These administrative data sets contain patient medical and pharmacy claims generated for health care encounters and submitted for reimbursement from government and commercial payers. Medical and pharmacy claims contain coded data that capture patient demographics, diagnosis, procedures, and medications, as well as associated dates, place of service, and costs for each claim. When these claims are

linked to a given patient over time, a longitudinal history that depicts or tracks the journey through the health care system can be created.

**Electronic Health Records and Medical Billing Data**  
Data are obtained from patients' paper and/or electronic medical records by manual abstraction, often by a clinical expert, and/or by automated abstraction using data feeds linked to structured and unstructured fields of electronic health records. Data abstracted from patient medical records typically contain greater clinical granularity than claims data, providing specific clinical attributes, such as disease progression, biomarker results, scan results, and date of death. Electronic health record information is often limited to structured data fields, thereby missing external literature or imaging results within a patient's paper medical record.

**Patient-Generated Data**  
Data generated directly from patients include responses from surveys or patient-reported outcome instruments and information from wearables and fitness trackers. Data collected from quality of life measures and instruments measuring patient-reported outcomes represent patient-level clinical data. Quality of life instruments may be designed to measure patients' experiences related to a specific condition; however, additional clinical data, including patient diagnosis and treatment regimens, are needed to put these experiences into appropriate context.

**Patient Registries**  
Patient registries, whether disease or product based, are organized observational studies that collect pre-defined clinical, demographic, and disease characteristics. The data are collected prospectively and usually captured and stored electronically. Registries can include molecular and genetic data in an attempt to correlate molecular findings with clinical outcomes. Registries are useful to better understand the natural history of disease, comparative effectiveness, and quality of life and to uncover adverse events in understudied patient populations.

**Social Media**  
Patients and physicians use social media to varying degrees. Although patients use social media to research their diagnosis and disease options, they also share some of their experiences when diagnosed with a disease or experiencing adverse events from a particular therapy. The ability to extract data about patients' clinical needs is invaluable research for researchers and understanding barriers to patient adherence.

**RWD Sources**  
These administrative data sets contain patient medical and pharmacy claims generated for health care encounters and submitted for reimbursement from government and commercial payers. Medical and pharmacy claims contain coded data that capture patient demographics, diagnosis, procedures, and medications, as well as associated dates, place of service, and costs for each claim. When these claims are

JAMA Oncol 2019;5(6):781-783

Table. Strengths and Limitations of RWD

RWD Source	Data Description	Strengths	Limitations
Administrative claims レセプト	Medical and pharmacy claims collected for purpose of reimbursement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Capture health care encounters across multiple places of service</li> <li>Large sample sizes often available</li> <li>Are typically representative of the target population</li> <li>Contain patient demographics, diagnosis, procedures, and medications, as well as associated dates, place of service, and costs</li> <li>Allow creation of a longitudinal history of a given patient's journey through the health care system</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Important clinical end points (eg, progression, death) often not available, requiring reliance on surrogates</li> <li>Data not collected for research</li> <li>Do not capture services that are not billed and/or not submitted for reimbursement</li> <li>Loss to follow-up possible when a patient switches employers and thus payers</li> </ul>
Patient medical records 電子カルテ	Data derived from patient medical records (eg, paper medical record review, EHRs) that include demographics, clinical characteristics and outcomes, medications, procedures, laboratory results, imaging, and physician notes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contain clinical data not available in claims</li> <li>May contain the "why" when the abstraction is conducted by the treating provider</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Often limited to 1 place of service (eg, oncology office, inpatient facility, infusion clinic)</li> <li>Unstructured data (eg, scanned reports, physician notes, biomarker results) not always available because of PHI protections or limitations in natural language processing</li> <li>Unstructured data are not always readily available in EHRs and might not be scanned in a timely manner</li> </ul>
Patient-generated data 患者発	Data generated directly from patients (eg, surveys, PRO instruments, wearables, fitness trackers); data contain patient-centric outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Provide the perspective of the patient and do not rely on data reported by providers</li> <li>Allow assessment of QoL not often captured elsewhere</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lack a validated tool, which may limit interpretation and generalizability of the data</li> <li>Often missing important patient characteristics and clinical data</li> </ul>
Patient registries レジストリ	Repository or predefined clinical, demographic, and disease characteristics based on a particular disease or on patients' use of a specific product or device	<ul style="list-style-type: none"> <li>Are a source of uniformly collected and defined patient characteristics and clinical outcomes</li> <li>Often contain relatively long follow-up on patients</li> <li>May have elements tailored to research objectives at study initiation</li> <li>Enhance understanding of the natural history of diseases, comparative effectiveness, and quality of life</li> <li>Uncover adverse events in understudied patient populations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Missing data is common</li> <li>Represent biased sample of enrolled patients</li> <li>Are costly to maintain</li> <li>Lack standardized therapy among enrolled patients</li> <li>Lack uniform assessment for response and progression</li> </ul>
Social media SNSなど	RWD generated by patients who share experiences when diagnosed with a disease or when experiencing adverse events from a particular therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>May enhance understanding of barriers to patient adherence</li> <li>Bring patients with rare diseases together despite geographic distances</li> <li>Provide unfiltered patient experiences</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Often limited to qualitative data</li> <li>Data not uniformly reported by patients</li> <li>Are missing important patient characteristics</li> <li>Clinical outcomes not confirmed</li> <li>Verifying authenticity represents a challenge</li> </ul>

Abbreviations: EHRs, electronic health records; PHI, private health information; PRO, patient-reported outcome; QoL, quality of life; RWD, real-world data.

# わが国における RWD/RWE @ NCGM



## 第1回 The 1st International Registry Forum 国際レジストリフォーラム

最新開発におけるレジストリの活用状況と課題  
Current status and issues of registry utilization in medical development

Chairman: Koichi Sato, Professor, Clinical Pharmacology and Regulatory Science Research Institute, NCGM  
議長: 佐藤 浩一 国立がん研究センター 薬学研究所 薬事課長

### Session 1 RWDの活用に向けた世界の潮流 Global trends towards the utilization of RWD

議長: 佐藤 浩一 国立がん研究センター 薬学研究所 薬事課長  
Chairman: Koichi Sato, Professor, Clinical Pharmacology and Regulatory Science Research Institute, NCGM

- 1 RWDからRWEへ、国際レジストリ連携から学ぶ世界の潮流  
From Real World Data to Real World Evidence: Lessons Learned from Internationally Coordinated Networks  
佐藤 浩一 国立がん研究センター 薬学研究所 薬事課長 教授  
Chairman: Koichi Sato, Professor, Clinical Pharmacology and Regulatory Science Research Institute, NCGM
- 2 世界のレジストリの連携と利活用 - IDEAL, MDEpNet (仮題)  
International Registry Cooperation and Utilization - IDEAL, MDEpNet (tentative title)  
Art Sedrakyan : Professor, Weill Cornell Medical College
- 3 オーストラリアにおけるビッグデータアプローチ、レジストリ連携、RWE (仮題)  
Big Data Approach, Registry Cooperation, RWE in Australia (tentative title)  
Louisa Jorm : Professor, The University of New South Wales, Sydney
- 4 RWDに対する統計手法の展開 (仮題)  
Development of statistical methods for RWD (tentative title)  
Ted Lydyg : Senior Director, corporate biostatistics, Medtronic

### Session 2 我が国の医療開発におけるレジストリの役割 The role of registries in medical development in Japan

議長: 佐藤 浩一 国立がん研究センター 薬学研究所 薬事課長  
Chairman: Koichi Sato, Professor, Clinical Pharmacology and Regulatory Science Research Institute, NCGM

- 1 フリーカルベインバージョン・ネットワークの形成  
A Program of Clinical Innovation Network in Japan  
武田 幹一 国立精神・神経医療研究センター 理事  
Suzuki Kenichi, Executive Director, National Center of Neurology and Psychiatry
- 2 フリーカルベインバージョン・ネットワーク推進委員会 CIN 創設と活動  
The Activities of the Clinical Innovation Network Center - the CIN Project Team of Tokai  
藤 利生 国立医薬品研究センター 創薬研究センター長  
Fujino Naoki, Vice Director, Center for Clinical Science, National Center for Global Health and Medicine
- 3 Pmdaにおけるリアルワールドデータの活用に関する取り組み  
PMDA's Activities for Regulatory Utilization of Real World Data  
西野 博康 医薬品医療機器総合機構 創薬推進第三課 審査長  
Nishino Hirofumi, Director, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- 4 MMDRF, MDEpNet と CIN 横断的な活動から見たレジストリの役割と期待  
Expectations for the clinical registries through the activities of MMDRF, MDEpNet, and CIN  
大澤 洋 国立国際医療研究センター データサイエンス 創薬推進研究推進長  
Ohsawa Hiroshi, Strategic Clinical Leadership Laboratory, Department of Data Science, National Center for Global Health and Medicine

### Session 3 我が国におけるレジストリの活用状況 (仮題)

議長: 藤野 真由子 国立がん研究センター 創薬研究センター 薬事課長 部長  
Chairman: Mami Fujino, Director for Research Administration and Support, National Center for Global Health and Medicine

- 1 AMED マッチングチーム 新疾患レジストリの発展的拡大、生体材料活用、国際協調  
AMED Matching System, Development Expansion, Utilization of Biomaterials, and Global Cooperation in Registry of Medicine (tentative title)  
藤本 崇徳 厚生労働省 医薬品医療機器総合機構 創薬推進第三課 審査長  
Fujiwara Takahide, Director, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
- 2 CIN 事業を活用して加速化する新薬高血圧患者レジストリ、IAHR  
CIN activities IAHR, Japanese national Registry for pulmonary hypertension  
山村 博一 国際医療福祉大学 医学部 循環器内科 准教授  
Yamamura Hiroki, Associate Professor, International University of Health and Welfare School of Medicine
- 3 National Clinical Database を基盤とした所管レジストリの連携開発における可能性  
Potential applications of registries (registries based on the National Clinical Database) towards impact on clinical development  
山田 真希 国立国際医療研究センター がん総合診療センター 長  
Yamada Mami, Director, Comprehensive Cancer Center, National Center for Global Health and Medicine

# わが国における RWD/RWE @ PMDA



【医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, PMDA, 48(5), 278-281 (2019)】

## Topics

### GCP 刷新 (GCP Renovation) のインパクト

小宮山 靖\*

Table 1 提案されている E6(GCP9)の構成

Overarching Principles	あらゆる臨床試験、臨床研究において考慮されるべき原則 (被験者の保護、質の確保)
Annex 1: Traditional Interventional Trials of Investigational Unapproved or Approved Drugs	従来の GCP の主な適用範囲だった介入を伴う臨床試験、E6(R2)の更なる改定を含む。
Annex 2: Non-traditional Interventional and/or Data Source	Annex 1 に含まれない介入を伴う臨床試験と、電子化されたデータソース、実際の臨床試験 (Pragmatic Clinical Trials)、レジストリを用いたランダム化臨床試験など一般化可能性を高めるための臨床試験、電子化されたデータソースを利用する際の留意点など。
Annex 3: Non-traditional Trial Designs	Annex 1, 2 に含まれない介入の観察研究を含むあらゆる臨床研究デザイン、Real World Data を全部又は一部に用いる研究も含まれる。

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol. 48 No. 5 (2017)

2019/12/19

Clinical Pharmacology & Regulatory Science, Juntendo University

## <クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN) 推進プロジェクトへの参画> リアルワールドデータ(RWD)活用に向けて

### 国際的な動向 ~規制判断へのRWD活用の方向性~

- 21st Century Cures Act Real World Evidence Program (米国)
- ICH GCP Renovation
  - E6f 臨床試験の一般指針の近代化
  - E6f 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の包括的見直し

### 患者レジストリ・データの活用 (目指す将来像)

- ランダム化比較試験が困難な場合の対照群データ等 → 承認申請の評価資料
- 製造販売後調査 → 再審査申請の評価資料

### 検討体制



PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

28

**医療イノベーションの推進に向けたPMDAの取組み**

2019年10月2日  
(株)医薬品医療機器総合機構  
理事長 藤原 康弘

**リアルワールドデータの利活用**  
~規制の立場から~

**クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN)**

**リアルワールドデータ活用推進に向けた取組**

**医薬品・医療機器等の開発へのレジストリの活用**

第6回 日本医療研究開発機構・レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム 医療イノベーションの推進におけるリアル・ワールド・エビデンスへの期待 - レギュラトリーサイエンスからみた現状と今後の課題 - 令和3年2月8日(月) 13:00-17:50

# 医薬品等規制調和の国際整合化とリアル・ワールド・エビデンス

- 多様なデータ源によるリスク・ベネフィット評価への期待と課題 -

- 医学への敬意・医療への感謝・研究への希望
- 医薬品等規制調和の国際整合化 (E2E/RMP)
- 医薬品の使用成績調査と市販直後調査 (GPSP/GVP)
- IMDRF文書およびFDAからの提言 (RWD/RWE)
- パネル・ディスカッションにおける論点 (案)



# パネルディスカッションの論点 (案)

- RWD/RWEはどの領域で期待されているか
  - 医療イノベーションの推進
  - 持続可能なエコシステムとしての**安全性監視体制**
- RWD/RWEにはどのような利点と欠点があるか
  - 規制目的に応じた (Fit-for-Purpose) 信頼性と妥当性
  - 各データ源の利点と欠点
  - 各方法論の利点と欠点
- わが国におけるRWD/RWEの現状と課題
  - 電子カルテ(MID-NET/etc)
  - 患者レジストリ(Jmacs/CIN/etc)
  - レセプト(JMDC/NCD/etc)
  - モバイル機器(AppleWatch/etc)





承認申請でのRWD活用への期待  
—製薬企業の立場から—

石井 学

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 タスクフォース1 リーダー  
田辺三菱製薬株式会社 育薬本部 データサイエンス部

【要旨】

医薬品開発におけるReal World Data (RWD) の活用は、主に開発の効率化と承認申請の2つの目的がある。開発の効率化の点では、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会による2018年の調査結果<sup>1)</sup>では、多くの国内製薬企業が開発・臨床試験の計画立案や患者リクルート等で活用していた。一方で、承認申請への活用は、あまり行われていなかった。特に患者数が限られる希少疾患や小児開発など対照群をおくことが難しいケースでは、外部対照群としての活用への企業の期待は高い。また、適応追加や承認条件等の対応でもRWDの活用が期待される。一方で、外部対照を含むRWDによる群間比較は、無作為化比較試験のように未観測・未知の交絡因子に対して群間でバランスを取ることは困難であり、RWDの承認申請への活用については議論が必要である。

臨床評価部会による2019年の調査結果<sup>2)</sup>では、日本の承認申請でRWDが活用された事例は、公知申請を除くと4事例であった。主に希少疾患の領域において米国の自然歴研究などを外部対照群として活用していた。一方、米国ではレジストリデータまたはEHRデータを中心に活用が進んでいる。AETION<sup>3)</sup>の報告によると、2019年にFDAが承認した医薬品の申請資料の49%には、RWDを活用した臨床試験が含まれていた。

本発表では、日本および米国の事例を参考に、承認申請におけるRWDの活用における課題について考察する。

- 1) 前田ら. 本邦の医薬品開発におけるビッグデータ・リアルワールドデータの利活用に関する実態調査—日本製薬工業協会加盟各社に対するアンケート調査—. 臨床薬理2019; 50(4):167-175.
- 2) 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会. リアルワールドデータを承認申請へ—活用促進のための提言—. 2020年5月.  
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/bd\\_rwd.html](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/bd_rwd.html), cited 15 December 2020.
- 3) AETION. The role of real-world evidence in FDA approvals.  
[https://resources.aetion.com/the-role-of-real-world-evidence-in-fda-approvals-ebook?utm\\_source=website&utm\\_medium=alertbanner&utm\\_campaign=2020-q4-ebook-rwe-in-fda-approvals#form](https://resources.aetion.com/the-role-of-real-world-evidence-in-fda-approvals-ebook?utm_source=website&utm_medium=alertbanner&utm_campaign=2020-q4-ebook-rwe-in-fda-approvals#form), cited 15 December 2020.

【略歴】

- 1998年 東京薬科大学大学院 薬学部薬科学 修士課程修了
- 田辺製薬株式会社 開発本部 臨床開発センター 臨床開発部、田辺三菱製薬株式会社 開発第三部などを経て、2015年より現職
- 2018年より日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会のRWDのタスクフォースに参加

# 承認申請でのRWD活用への期待 —製薬企業の立場から—

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会  
臨床評価部会（田辺三菱製薬株式会社）  
石井 学

## 臨床評価部会におけるこれまでの活動 医療ビッグデータ・リアルワールドデータ関係

「医療ビッグデータ」の治験等への利活用(部会内資料)

医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望

2017

本邦の医薬品開発におけるビッグデータ・リアルワールドデータの利活用に関する実態調査(論文)

既存の国内リアルワールドデータを医薬品開発にどこまで活用できるか

2018

製薬企業における医療ビッグデータ活用に向けて

製薬企業におけるRWDの活用促進に向けて  
- 現状、課題、論点整理、将来展望 -

2019

リアルワールドデータを承認申請へ - 活用促進のための提言 -

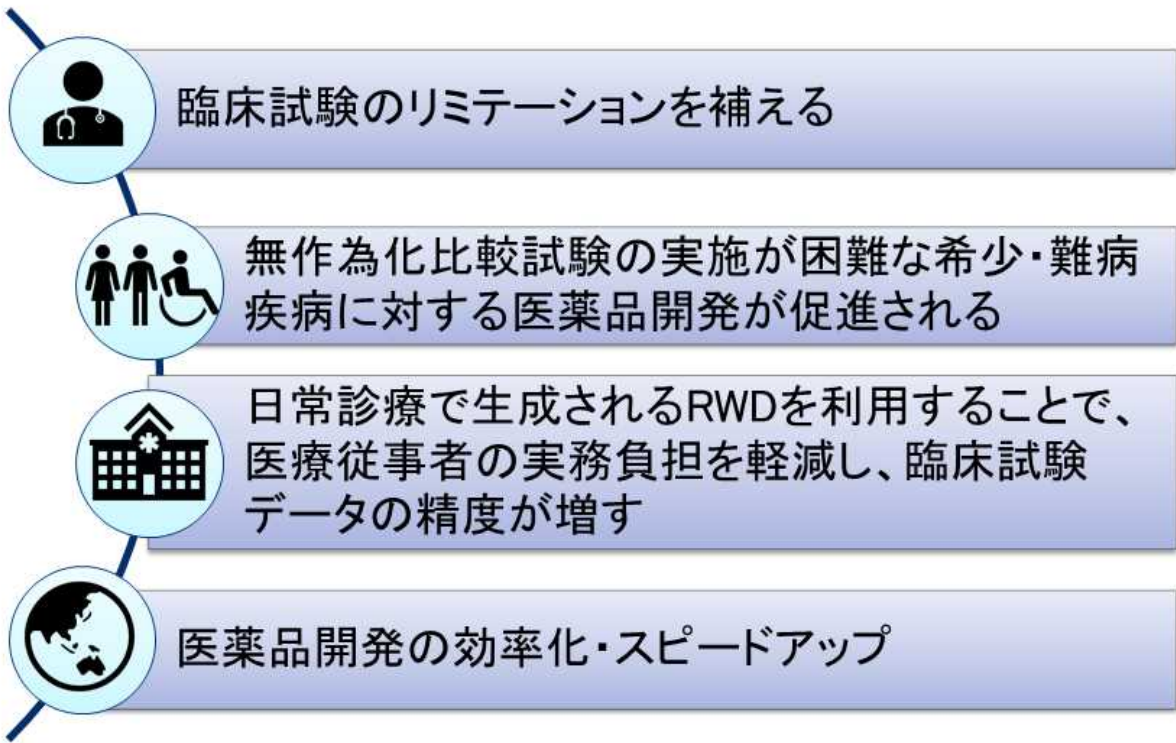
2020

外部対照群を用いた承認申請への第一歩  
- 疾患レジストリからのTipsと課題 -

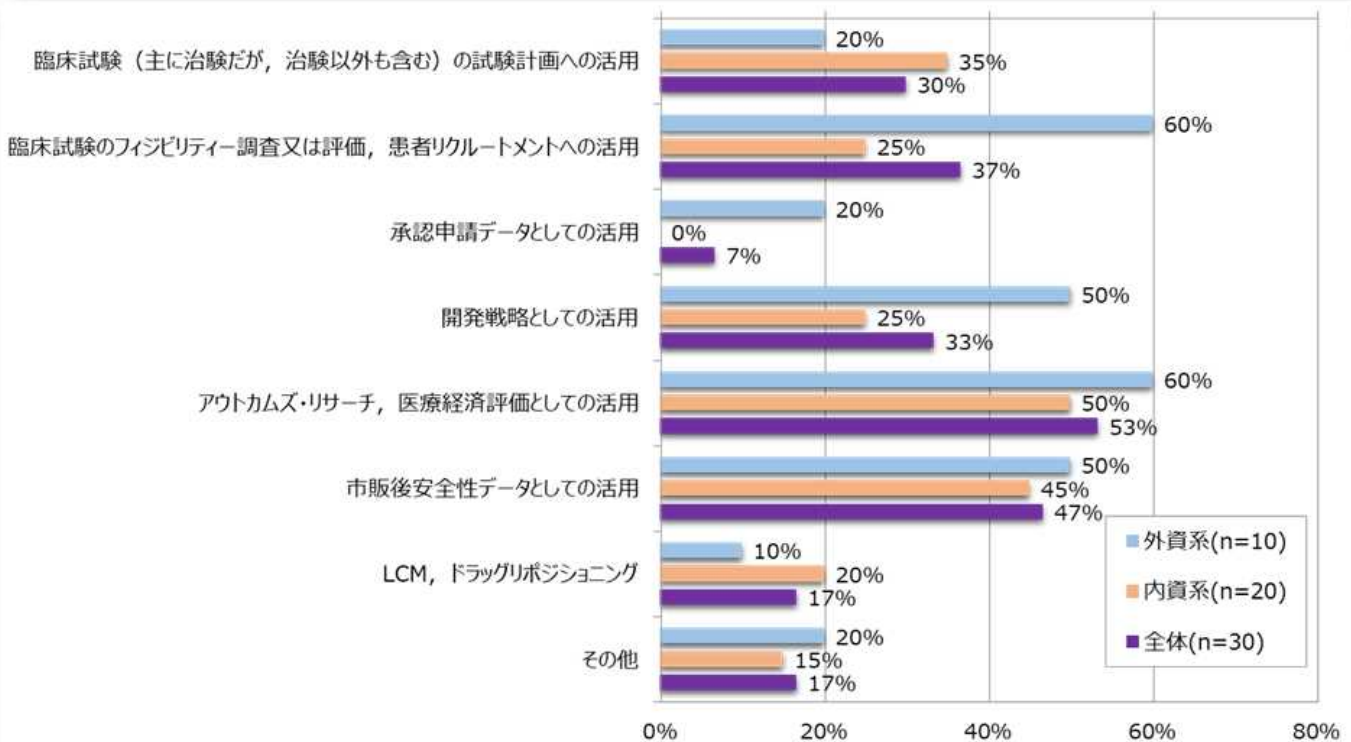
疾患レジストリのエコシステムを考える  
- 疾患レジストリの利活用促進に向けて -

医薬品開発におけるリアルワールドデータ・疾患レジストリからリアルワールドエビデンス創出へのロードマッピング(活動中)

# 承認申請でのRWD活用への期待



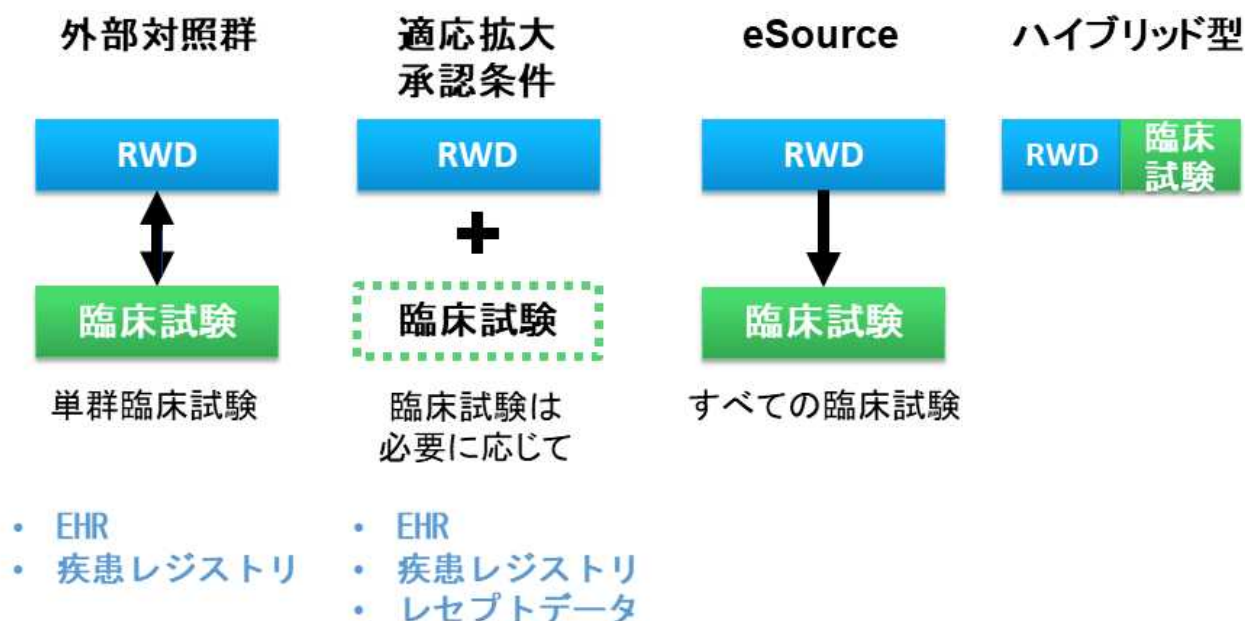
# 製薬企業におけるRWD活用場面



「前田ら. 本邦の医薬品開発におけるビッグデータ・リアルワールドデータの利活用に関する実態調査—日本製薬工業協会加盟各社に対するアンケート調査—. 臨床薬理2019; 50(4):167-175.」より引用



# 承認申請でのRWD活用場面



5

# RWDを用いた承認申請の状況（日本）

承認の種類	製品名	対象疾患(承認年)	データソース
適応追加・外部対照	ノバスタン®・スロンノン®	ヘパリン起因性血小板減少症II型(2011)	医療記録(海外)
	プログラフ®カプセル	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎(2013)	文献(日本人)
	ロズリートレク®	ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(2020)	EHR(海外)
新有効成分・外部対照	マイオザイム®	ポンペ病(2007)	医療記録(海外)
	ストレンジック®	低ホスファターゼ症(2015)	レジストリ, カルテ(海外)
	ビルテプソ®	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(2020)	レジストリ(海外)
適応追加・公知申請	ソル・メドロール®静注用	多発性硬化症(2013)	日本神経学会の使用実態調査結果(日本人)
新用量・公知申請	リウマトレックス®	関節リウマチ(2011)	レジストリ(REALなど)(日本人)

「日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019年度タスクフォース2/リアルワールドデータを承認申請へ活用促進のための提言～」より引用、一部改変  
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/bd\\_rwd.html](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/bd_rwd.html)

5

## RWDを用いた承認申請の状況（米国）

- 2019年にFDAが承認したNDA及びBLAの49%（51件中25件）にRWEを含んでいた（2020年は75%（2020年8月までの36件中27件））
- 安全性/有効性に関する主要なエビデンスとみなされたRWEを含む承認申請の中で、61%（18件中11件）で添付文書にRWEが記載されていた



着実に承認申請へのRWEの活用が進んでいる

「Aetion. The role of real-world evidence in FDA approvals」より引用([https://resources.aetion.com/the-role-of-real-world-evidence-in-fda-approvals-ebook?utm\\_source=website&utm\\_medium=alertbanner&utm\\_campaign=2020-q4-ebook-rwe-in-fda-approvals#form](https://resources.aetion.com/the-role-of-real-world-evidence-in-fda-approvals-ebook?utm_source=website&utm_medium=alertbanner&utm_campaign=2020-q4-ebook-rwe-in-fda-approvals#form))

7

## RWDを用いた承認申請の事例（日本）

RWEとして採用された事例

PMDAの審査事例:ビルテプソ®(ビルトラルセン)

効能・効果:デュシェンヌ型筋ジストロフィー

2020年承認(筋生検によるジストロフィンタンパク発現などが根拠)

- 海外第II相試験において、海外レジストリから得た時間機能検査(10メートル歩行/走行時間、立ち上がり時間など)を外部対象データとして申請
- PMDAは、探索的な検討ではあるものの、運動機能が改善する傾向は示唆されていると判断

### 外部対照データを用いた適切性の説明

#### 1. 患者背景の類似性

- 海外第II相試験の主要な選択・除外基準を満たす患者を抽出

#### 2. 比較可能な試験デザイン

- 運動機能評価の測定時点、手順書、トレーニング方法などもレジストリと同一に設定

#### 3. 有効性評価に影響を与える因子の制御

- ステロイド併用状況は、米国の標準的なステロイドの使用の範囲内

「ビルテプソ点滴静注250 mg 審議結果報告書」より引用([https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000\\_30200AMX00428\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000_30200AMX00428_A100_1.pdf))

8



# RWDを用いた承認申請の事例（米国）

RWEとして採用されなかった事例

	XPOVIO® (selinexor)	BALVERSA™ (erdafitinib)	ROZLYTREK® (entrectinib)
交絡バイアス (Confounding bias)	○	○	○
選択バイアス (Selection bias)	○	○	○
事後解析 (Post-hoc analysis)	○		○
限定的なコホートサイズ (Limited cohort size)	○		○
データの欠測 (Data missingness)	○	○	
死亡が起き得ない期間の バイアス (Immortal time bias)	○		
透明性の欠如 (Lack of transparency)		○	

「Aetion. The role of real-world evidence in FDA approvals」より引用([https://resources.aetion.com/the-role-of-real-world-evidence-in-fda-approvals-ebook?utm\\_source=website&utm\\_medium=alertbanner&utm\\_campaign=2020-q4-ebook-rwe-in-fda-approvals#form](https://resources.aetion.com/the-role-of-real-world-evidence-in-fda-approvals-ebook?utm_source=website&utm_medium=alertbanner&utm_campaign=2020-q4-ebook-rwe-in-fda-approvals#form))

9

## RWDの活用促進に向けて

- 国内・海外の規制や承認申請のエビデンスとして採用・不採用であった事例から学び、国内でもさらに議論を活発化し実際の事例を蓄積していく必要がある
- 多様なデータソースを利用できる環境、信頼性のあり方に対する産官学の認識の共有、社会の理解促進のためのRWD活用の価値の情報発信などの、更なる基盤・環境の整備も必要となってくる

### 臨床評価部会【TF-1】

「医薬品開発におけるリアルワールドデータ・疾患レジストリからリアルワールドエビデンス創出へのロードマッピング」

RWDを利活用したヘルスケアと  
医薬品開発のミライは？



承認申請にRWDを活用するための  
要件は？



製薬企業によるレジストリの  
活用方法は？



具体策の提言・発信に向け検討中

10



承認申請でのRWD活用への期待  
—統計学的観点から見た留意点—

山本 英晴

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 部会長  
中外製薬株式会社 バイオメトリクス部 生物統計統括マネジャー

【要旨】

医薬品開発においてReal World Data (RWD) を利活用する場面としては、疫学調査、治験実施計画の作成、治験実施可能性の調査、患者リクルート、対照群の利用や医療経済評価を含む治療最適化の研究等が考えられる。治験実施計画作成においては、一般の検証的臨床試験では、試験治療の効果を精度よく推定するために十分な均質性を維持する一方、目標集団の範囲内ですできるだけ広い患者を対象とするような選択基準及び除外基準を定めることが有益であるため、RWDを活用した対象集団の規定は非常に有用になる。また、RWDを臨床試験の外部対照として用いることは臨床開発の効率性に関しては非常にインパクトがあり、ランダム化試験(RCT)が困難な疾患や小児の開発においては非常に有用となる可能性がある。

対照群の抽出にあたっては、臨床試験の被験薬群と類似した集団をRWDから抽出して比較可能性を高めたSynthetic controlや外部対照群であるSynthetic controlをRCTの同時対照群とともに対照群として利用するHybrid controlが考えられる。具体的なデータの利用にあたっては、臨床試験のデータとRWDとのマッチングを行い、臨床試験との比較可能性を高める検討が可能であるが、研究デザインでの比較可能性向上への対処は一般に困難であるため、解析時に考慮することが重要となる。

国内外でRWD利活用の動きは進んできており、当局の受け入れ可能性などについても検討がなされているが、具体的な利用可能範囲やその方法についてコンセンサスは取れていない。RWDは従来では検討できなかったような研究を実現する可能性がある一方、RCTとは異なりデータの質や比較可能性の担保が困難であるため得られた結果の解釈が難しくなる。また結果の透明性確保が極めて重要であり必要なプロセスと記録の残し方は今後の課題である。

本発表では、電子カルテ等のRWDを用いて承認申請された事例を用いて、RWDを利活用する際の統計学的課題について考察する。

【略歴】

1996年3月 東京理科大学大学院修士修了  
1996年4月 日本ロシュ株式会社入社  
2002年10月 中外製薬株式会社  
2007年3月 東京理科大学大学院博士(理学)課程修了  
2011年10月 Genentech社 派遣  
2019年10月～ 中外製薬株式会社 バイオメトリクス部生物統計統括マネジャー  
2020年4月～ 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長

# 承認申請でのRWD活用への期待 —統計学的観点からの留意点—

日本製薬工業協会 データサイエンス部会  
(中外製薬株式会社)  
山本 英晴

## 新薬開発にRWDを利活用する場面

- 疫学調査
- 治験計画作成
- 治験実施可能性調査
- 治験リクルート
- 対照群のデータ
- 介入群のデータ
- PMS
- 治療最適化の研究（医療経済評価を含む）

# 臨床試験の対照群としての利用

## ● 背景

### CIN基本方針

平成29年3月22日  
臨床開発環境整備推進会議 了承

#### 目標

- レギュラトリーサイエンスに基づき、疾患登録システムを活用した革新的な医薬品等の開発環境を整備することにより、我が国の医薬品・医療機器等の開発競争力を強化する。
- 透明性及び個人情報に配慮した上で、診療で得られるリアルワールドデータを収集・解析する体制・システムを整備し、創薬や医療の場で有効に活用する。
- 以上により、新薬等を速やかに国民に提供することを通じて、健康寿命を延伸する。

## ● 利用内容：分析疫学の方法論を用いる

- ✓ 臨床試験における対照群として利用する

## ● 期待する成果：

- ✓ 臨床開発のスピード（生産性）の向上

3

# 臨床試験の対照群としての利用

## Synthetic control

試験の対象集団に近い集団を選択除外基準を参考に  
外部データから選択

傾向スコアマッチングなどの手法により  
単群試験患者集団と**比較可能な集団を特定**

上記集団を単群試験の外部対象集団  
として比較対象とする

4



## Hybrid control

“**単一の臨床試験で、内部対照被験者と外部対照被験者の両方を使用することは可能であるかもしれない。**例えば、試験の実施は、内部対照群に外部対照群に関する追加のデータを補完することによって促進され得る。”

ICH-E8(R1)の考え方の流れをくむ新たな試験デザイン



## RWDを承認申請に用いる際の 統計的課題

---



## データのトレーサビリティ

結果の透明性を担保するために使用されたデータを明確にする

【○】RCTはDatabase lockが明確に定義される

【×】RWDは一般的に症例登録や追跡に関して終了時期はない

- 継続的にデータが収集・更新される
- 解析で用いた期間のデータが更新されうる

### トレーサビリティ確保の方策

- 解析に用いるデータのカットオフ日を明確化
- 当該データセットの保存
- 上記手順の事前規定と文書化

7



## データの品質

明確な指針は出されておらず経験例が蓄積されている状況

### Regulatory Grade? Accepted?な品質

- 「意思決定に足る質」についての明確な指針はまだない

### データの2次利用であることの限界

- 品質は当初のデータ取得の目的に応じて異なる
- 既存データ利用では当該研究に重要な因子が利用できないことが少なくない
- Feasibility study\*は原則必須

\*想定する研究が実施できるかの事前確認

### アウトカムの妥当性

- Validation studyによるアウトカム定義の妥当性の確認
- Validation studyの実施は現実的でないこともあるため**fit for purposeのデータ選択**

8

## 透明性の確保

治験のように試験登録サイトへの登録も選択肢の一つ

**臨床試験における透明性確保は標準的に実施されている**

- 公開登録サイト等へ登録
- 実施計画書や解析計画書、各種手順書の作成
- 文書の作成日や改定日を適切に記録

**一方、RWDを用いた研究は透明性および結果の信頼性の確保は容易ではない**

- **Database lock**の概念が明確ではないため、事前規定が潜在的に困難
- 希望する結果が得られるまで繰り返し解析を実施し、都合の良い結果を試験結果として報告する（いわゆるdata dredging）ことが可能（**αエラーの上昇**）

## 計画の事前規定と変更

結果の良いとこどりをいかにして予防するか

**透明性の確保が極めて重要**

- 承認申請の枠組みで確立されている一方、DBLの概念も治験と異なる
- 試験の登録、試験実施計画書・統計解析計画書の事前規定（と解析の独立性）
  - ✓ データパッケージにRWEを含める際はプロトコルとSAPの事前提出が必要（FDA）
  - ✓ レジストリ活用相談（PMDA）

**Feasibility studyの方法や社内体制、計画変更を見越した計画書・SAPの記載**

- 特にコンセンサスはない
- 計画変更は不可避な面も多く軽微であっても当局に報告することが推奨される
- 予め適用する可能性の高い解析方法を順位付けしておく



## RWDを用いた承認申請の事例

### エヌトレクチニブROS1融合遺伝子陽性のNSCLC

- エヌトレクチニブはROS1、TRK等の複数のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物
- 2019年6月に「NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌」を効能・効果として承認取得
- ROS1、ALK又はNTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（STARTRK-2）を実施
- ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者における標準治療はクリゾチニブ
- エヌトレクチニブとの使分けについて、ROS1融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC患者はNSCLC患者の1～2%程度であり、クリゾチニブとの比較試験を実施することが困難



審査報告書より

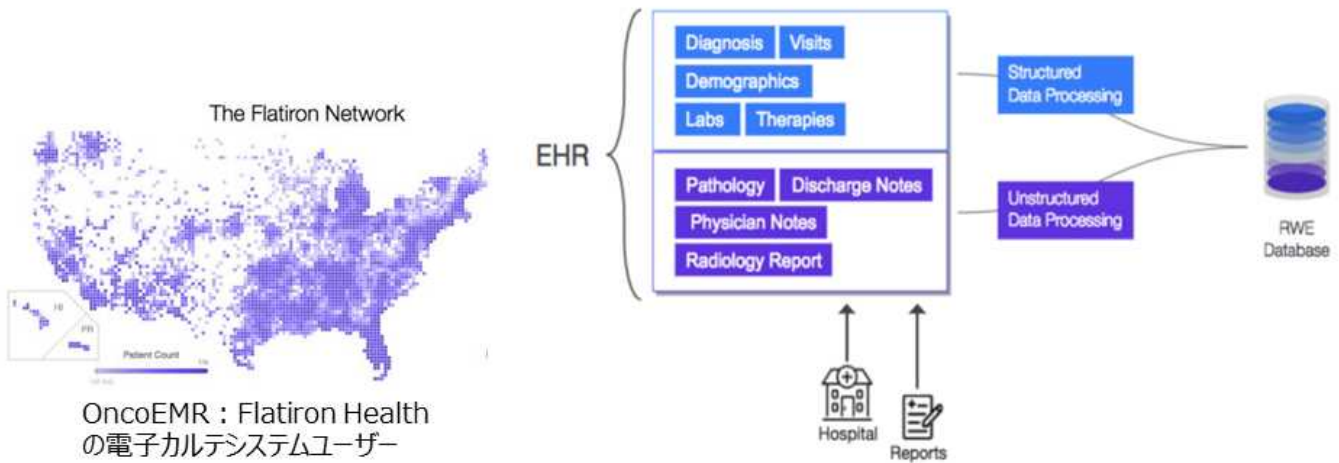
EMR（電子カルテデータ）を用いた合成対照群との比較



製薬協

# Flatiron Health社

- OncoEMR（電子カルテシステム）の提供
- 250万人分のデータ
- 280以上のがんクリニック，2600以上のがん臨床医，および7つのアカデミックがんセンターと協働
- がん領域のトップ15社と協働



<https://flatiron.com/about-us/>  
<http://atdd-frm.umin.jp/slide/27/carson.pdf>

13



製薬協

## Technology Enabled Abstraction



### Expert Abstractors

A network of abstractors comprised of oncology nurses, certified tumor registrars, and oncology clinical research professionals.

### Flatiron Technology

Software helps trained human abstractors efficiently organize and review unstructured documents to capture key data elements in predetermined forms.

## Guarantee **regulatory level data quality**

- Centralized controlled environment
- Ensured traceability

<http://atdd-frm.umin.jp/slide/27/carson.pdf>

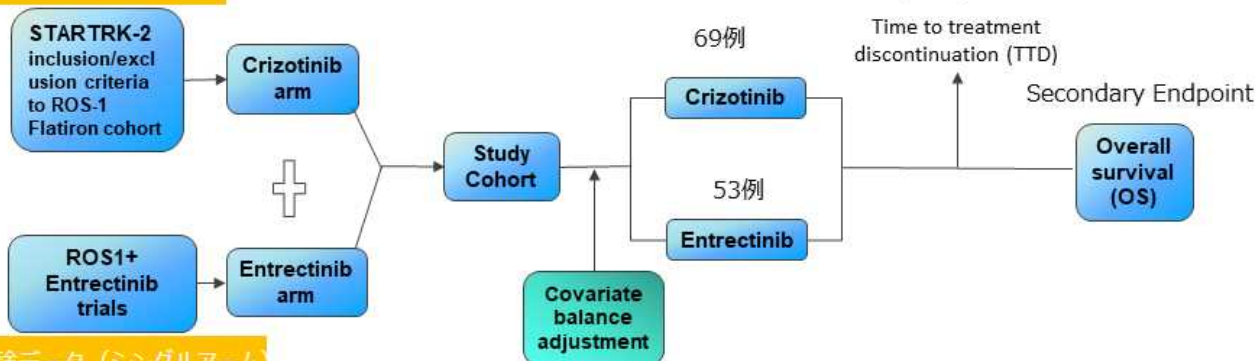
14



製薬協

# 非介入試験：WO40977試験

外部データ (Flatiron)



治験データ (シングルアーム)

ROS1融合遺伝子陽性の進行・再発のNSCLC 患者（目標症例数：なし）を対象に、**本薬とクリゾチニブの有効性を比較することを目的とした非介入試験**が実施された。

STARTRK-2 試験、STARTRK-1 試験及びALKA 試験に組み入れられた患者のうち、本薬が投与された ROS1 融合遺伝子陽性のNSCLC 患者53 例（STARTRK-2 試験：37 例、STARTRK-1 試験：7 例、ALKA 試験：9 例）が本薬群とされた。また、米国Flatiron Health Analytic Database) に登録されている2011 年1 月1 日～2018 年6 月30 日の間にROS1 融合遺伝子陽性のNSCLC と診断された患者) のうち、クリゾチニブが単独投与された69 例がクリゾチニブ群とされた。本薬群及びクリゾチニブ群に組み入れられた全例が、有効性の解析対象とされた。

審査報告書より

15



製薬協

## Statistical analyses

統計学的手法には、記述統計を含め、本剤群とクリゾチニブ群の比較を可能にするため、予後因子を評価し、**傾向スコアによる調整**を行った。主解析では、本剤群と調整を行ったクリゾチニブ群の *TTD*、*PFS*及び*OS*の比較を、**Kaplan-Meier推定**及び**Cox比例ハザードモデル**を用いて実施した。なお、傾向スコアによる調整は、バイアスを小さくするために広く受け入れられている手法である。

申請資料概要より

**傾向スコアを用いたInverse Probability of Treatment Weighting 法**（本薬群の重みを1）を適用、以下の因子を層別因子とした層別Cox回帰

### 因子

年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、その他）、喫煙歴（あり、なし）、脳転移（あり、なし）及び前治療歴（2つ以下、3つ以上）

審査報告書より

16



機構が考察した内容は、以下のとおりである。

WO40977試験の結果に基づいて本薬とクリゾチニブとの臨床的位置付けを説明することは下記の理由等から限界がある。

- WO40977試験は外部比較による非介入研究であり、患者背景因子の偏りが結果解釈に影響を及ぼす可能性があること。
- ECOG PS等、NSCLCの予後因子として重要であることが報告されている（Am J Clin Oncol 1993; 16:301-9）にもかかわらず、Flatiron Health Analytic Databaseに登録された患者の大半で当該因子に関する情報が欠測しており、傾向スコアの調整に用いることができない因子が存在することから、WO40977試験における傾向スコアの調整には限界があると考えること。
- ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者における真のエンドポイントであるOSとTTDとの関連は明らかでなく、また、TTDが延長することの臨床的意義は不明であること。さらに、TTDを評価項目として本薬とクリゾチニブの有効性を比較することについて、治療中止の正確な理由や時期が不明である場合があること、TTDの定義が群間で異なるため比較可能性が担保されていないこと等の理由から、限界があると考えること。

ただし、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に示す検討の結果、ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の臨床的有用性は期待できること等を考慮すると、本薬とクリゾチニブとの臨床的位置付けは明確にされていないものの、本薬をROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると判断した。

- 国内外でRWD利活用の動きは進んでおり、当局の受け入れ可能性などについても検討がなされているが、具体的な利用可能範囲やその方法についてコンセンサスは取れていない
- RWDデータは従来は検討できなかったような研究を実現可能とする可能性がある一方、RCTとは異なりデータの質や比較可能性の担保が困難であるため、得られた結果の解釈が難しくなる
- 結果の透明性確保が極めて重要であり必要なプロセスと記録の残し方は今後の課題
- RWDの比較可能性と解釈の限界を考慮した上でRWDの利用を検討することが重要

講演内容について、予めご質問がございましたら  
スマートフォンにて下記のQRコードより  
アンケートフォームにアクセスいただき、  
氏名、所属、ご質問内容をご記入のうえ、送信してください。



なお、シンポジウム当日に必ず回答があるわけではございません。  
予めご了承をお願いいたします。

## 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

所在地: 〒100-0004

東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル

### 創薬事業部 規制科学推進課

オフィス: 読売新聞ビル 22階

TEL: 03-6870-2235

E-mail: [kiseikagaku@amed.go.jp](mailto:kiseikagaku@amed.go.jp)