

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 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

(英語) Regulatory science research to achieve efficiency of clinical research and development with the utilization of a patient registry

研究開発実施期間: 令和元年7月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 柴田大朗

(英語) Taro Shibata

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 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 部長

(英語) Chief, Biostatistics Division, Center for Research Administration and Support, National Cancer Center

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

(和文)

本研究では、6つのナショナルセンターを中心に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)、企業からの参加者も含む研究班を構成し、二つの研究開発項目((1)品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項、及び、(2)生物統計学的検討と他データベース連携の検討)に取り組んだ。全体班会議は各研究開発項目を担当する小班会議、及びメール等による情報交換・討論を通して、2つの文書「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」、及び「医薬品等の開発においてRWD/RWEを利活用する際の生物統計学的側面の留意事項」を作成した。またこれらの英語版も作成した。

成果物の一点目の文書「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」で取り上げた主な項目は、1.はじめに/2.本提案の目的、背景/3.適用対象/4.患者レジストリ構築・運営の目的、背景(アカデミアの視点)/5.患者レジスト

リデータの医薬品等承認申請資料等としての利活用を取り巻く環境／6. 患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理について／7. まとめ／別添：レジストリの設計、運用に関する事項（レジストリ保有者が備える手順書等の例）で求めている記載すべき事項の概要と代替 SOP 等規定類の例の対比表／別添：＜代替 SOP 等規定類の例＞希少がんに対する遺伝子プロファイリングと標的治療に関する前向きレジストリ研究（MASTERKEY Project）である。

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

構成としては、まず、これまでの国内外のレジストリや RWD の活用、特に薬事関連の動向についてまず歴史的経緯を提示した上で、現時点での海外動向の解説を行っている。加えて、データの薬事目的利用という観点では産業界と規制当局の間の議論で見落とされがちな、アカデミア側のレジストリ構築の動機や考え方を明示している。これは、産官学の関係者間での議論の土俵を整備するために必要と考えたためである。その上で、本文書 6 章「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理について」の内容が論点整理・提案の主たる部分となる構成としている。

主たる部分については、先行研究である AMED 林班での検討結果を踏まえ、論点を以下の 6.1～6.3 の 3 つの部分に切り分けて、議論を進めている。すなわち、「6.1 患者レジストリの設計・運用に関する事項（医療機関と患者レジストリ保有者との関係）」「6.2 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項（患者レジストリ保有者と申請者との関係）」「6.3 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項（申請者と承認申請資料等との関係）」である。

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

薬事目的利用が検討される患者レジストリは必ずしも事前に薬事目的利用を厳密に規定して構築・運営されているとは限らないこと、また、薬事目的利用の様態（活用目的・方法）によっては、データに求められる信頼性の水準も異なり得ることを踏まえ、具体的な利活用プロジェクトが特定できなければ、品質の作り込みの目標を定めることが出来ないことに何らかの形で対処方法を提示する必要がある。そのため、本研究班では、事前規定型のアクションに留まらず、既存の患者レジストリに対して適用しうる対処方法として「適応型モニタリング」を提案した。これは、患者レジストリ立ち上げ時から、研究として必要十分なレベルで、最低限のモニタリング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を行い、活用目的・方法が決まった段階で（利活用プロジェクトが特定出来た段階で）、最終成果物の品質目標を設定した add-on のレギュラトリーグレードモニタリングを実施する方法である。

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

成果物の二点目の文書「医薬品等の開発において RWD/RWE を利活用する際の生物統計学的側面の留意事項」

で取り上げた主な項目は、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. 外部対照に RWD を用いた単群臨床試験／5. Hybrid control に RWD を用いたランダム化臨床試験／6. 補完情報としての RWD の活用／7. レジストリデータと他データベースの連携／8. 実装する上での留意事項／Appendix である。

本文書は、医薬品や医療機器等の開発において RWD/RWE を利活用する際の生物統計学的な観点からの留意事項について概観し、先行する AMED 林班での成果の連続性を加味しながら、得られる臨床エビデンスを高めるために RWD/RWE が利用可能な試験デザイン、留意すべきバイアスやその対処方法等について整理すること、及び、複数データベース間の連携の実現可能性や困難な点について述べることを目的としている。

まず、患者レジストリ等の薬事目的利用について、生物統計学的な視点から背景の概説と利活用方法の類型化を行った。その上で、デザインや解析手法の議論の前に透明性（transparency）の確保の重要性を指摘している。これは、治験・臨床試験を問わず、介入研究においては実施計画書や解析計画書の作成、事前の届け出や公開データベースへの登録が必須となっている一方、患者レジストリ等の RWD/RWE の活用にあたってはこのような手続きが必ずしも制度化されていないことから生じる問題を回避する必要があるためである。

データの活用方法には様々あり得るが、本文書では「4. 外部対照に RWD を用いた単群臨床試験」「5. Hybrid control に RWD を用いたランダム化臨床試験」「6. 補完情報としての RWD の活用」の 3 つのアプローチを取り上げた。また、7 章に「レジストリデータと他データベースの連携」を取り上げている。これは、単一のレジストリで必要なデータを全て得ることが容易ではないことを鑑みると避けて通れないアプローチであり、研究開発分担者の所属先のナショナルセンターでの取り組み事例を紹介し、実務上の課題、データベース管理上の課題等を提示した。データベース管理上の課題については、生物統計学の専門家だけでなく医療情報の専門家の協力も仰ぎ、検討を行った。

複数のデータベース間の連携を実現するためには、理論的な検討だけに留まらず関係者間の協力体制の構築が必須かつ様々な配慮が必要であり、実現のためのハードルは高いが、議論を始めるための論点整理に貢献するものと考えられる。なお、前段落の議論とも関連するが、例えば COVID-19 に対するワクチン開発の動向や今後の危機管理対策の一環としての体制整備の必要性が検討されている本邦の状況において、製造販売後に収集される様々なデータを薬事承認後のフォローアップ時の意思決定（安全性の確認を経た要対応事項の洗い出しや、何らかの承認時の条件を解除するための対応など）時に容易に活用出来るためのデータベース間連携体制の構築が必要となりうる。すなわち、そのような体制構築の一つの要因として製造販売承認後のデータ収集・活用を容易にすることの検討も必要と考えられる。しかしながらワクチンの有効性・安全性評価に活用できるレジストリは現時点において日本には存在しない。例えば、製薬企業が実施しているワクチン接種者のみを一定期間追跡したレジストリ（使用成績調査等）がある場合、施設横断的なレセプトデータベース（NDB 等）に連結できれば、ワクチン接種後の長期追跡や、接種前の既往歴等の情報が利用可能となる。ただし、この場合、接種群のデータしか得られず比較対照がない。日本では、定期接種のワクチンは保険適用とならないために、その接種情報はレセプトデータベースには登録されず、各自治体や国で管理・運営されるデータにのみ登録されている。したがって、ワクチン接種の有効性・安全性を評価するためには、国や自治体で管理されているワクチンの接種情報と、長期追跡可能なレセプトデータベースとの連結が必要不可欠である。このような連結が可能となることは、単に製販後の安全対策という観点での利点のみでなく、開発の段階から薬事承認取得前後のデータを統合して評価する枠組みの構築が可能となるという観点から、新たなワクチン等の開発促進・早期承認に繋がり得る。製造販売承認後の安全対策としてのデータ利用のみならず、製造販売承認のタイミングを前倒しするための一つの方策としての製造販売後のデータ収集体制構築について、生物統計学の専門家による議論に加え、今後薬剤疫学の専門家も加えた、申請データパッケージ構成の妥当性の検討、申請データパッケージや、申請後に得られるデータも含めた出た-パッケージ構成

に占めるエビデンスの構築方法の検討の枠組みの構築もまた、今後必要になるものとする。本研究においては、生物統計学的な検討に医療情報の専門家に加え、薬剤疫学の専門家も参画しており、その様な検討の第一歩になっているものとするところである。

本研究では、二つの研究開発項目に関わる検討結果を上記のように各々文書化し、かつ、各々英語版も作成した。更に、3回のシンポジウム開催、外部の学術集会等での成果の報告等を通して検討内容の対外的公表にも取り組んだ。また、研究班の組織内に参加して頂いたPMDAや企業の方々と産官学での討論に留まらず、PMDAや医薬品、医療機器、再生医療等製品の各業界団体からの意見聴取も行い、産官学連携して課題の抽出と対策の検討を進めてきた。二つの成果物文書においては、具体的事例や実務上の対応策にかかる情報も含め、今後の医薬品等の開発における患者レジストリやRWD/RWE活用のための参考資料となり得ること、更に、研究開発の目的の一つであったデータ利用の可否に関わる予見可能性を高めるために貢献するものとする。

一方で、実際の多様な開発プロジェクトを成功させるためには、企業側が一定の確度を持ってプロジェクト着手を可能とするためには、様々な事例の検討や類型化等を通して更に予見可能性を高めるための工夫を継続的に進めていく必要もある。本研究で作成した文書は、学術雑誌等への掲載後により容易にアクセス出来る形で公表を予定しているが、それを踏まえて一定数の利活用経験が蓄積した際に再度内容の増補、見直し等を進めていくことも必要と思われる。

(英文)

The research group in this study was composed of six national centers including participants from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and pharmaceutical companies, and two research and development items were addressed ([1] ideal ways and points of attention of the quality management system and [2] examination of biostatistical examination and other database cooperation).

The objective of the document, “Point to consider for operation and management that contribute to assuring the reliability of registry data for use in application dossiers of pharmaceuticals and medical devices” is to present the viewpoint that the cooperation beyond the barriers of research and development conducted under the framework of the Pharmaceutical and Medical Device Act/ICH and that of the academic research. Furthermore, to provide specific examples of registry data construction, management measures, and use in the construction of registries that contribute to the reliability assurance of registry data in order to promote the use of patient registry data for pharmaceutical development purposes.

In the main part, the discussion is advanced by dividing the following into three parts based on the previous research results: “Items concerning patient registry design/operation (relationship between medical institutions and patient registry holders),” “Matters required to determine that the reliability of information presented in application data/documents is ensured at a sufficient level in light of its intended use (relationship between the patient registry holders and the applicants),” and “Matters required to determine that the reliability of information presented in application data/document is ensured at a sufficient level in light of its intended use (relationship of the applicant to the application data/documents).”

Since patient registries for pharmaceutical development purposes are not always strictly specified, structured, and operated in advance, and the level of reliability required for the data may also differ depending on the usage (purpose and method of use), it is necessary to present some approaches to dealing with the inability to set targets for the creation of quality if no specific utilization project can be

identified.

Therefore, in this study group, “adaptable monitoring” was proposed as a coping method that could be applied to the existing patient registry not only for the prespecified type of action. Minimal monitoring and feedback of the results will be conducted from the start of the patient registry at an adequate level required for the study, and “regulatory grade” monitoring of add-on style with a determined quality target will be conducted when the purpose/method of utilization is determined, i.e., when the utilization project can be identified.

This document also addressed issues such as conflict of interest management and governance. It is noted, particularly in practice, that stakeholder management initiatives are important for operational management because there are instances where the same registry can be utilized by multiple companies.

The second document, “Biostatistical Considerations When Utilizing RWD/RWE in Pharmaceutical and Medical Device Development,” is intended to provide an overview of the biostatistical considerations for utilizing RWD/RWE in the development of pharmaceuticals and medical devices, summarize the study designs available to RWD/RWE, biases to be considered and how to deal with them, and describe the feasibility and difficulties of linking multiple databases, taking into account the continuity of the results made by the preceding AMED forest group.

It emphasizes the importance of ensuring transparency before discussions of design and analysis methods. Though the submission of protocols and analysis plans, as well as registration in public databases, are required for clinical trials, the use of RWD/RWE such as patient registries necessitates the avoidance of issues that arise from the fact that such procedures are not always institutionalized.

Although various methods exist wherein data can be utilized for pharmaceutical and medical device development, this document addressed three approaches: “Single-arm clinical trial utilizing RWD as an external control,” “Randomized clinical trial utilizing RWD as a hybrid control,” and “Use of RWD as complementary information for a clinical data package within a new pharmaceutical or medical device application dossier.”

Furthermore, the record linking between registry data and other databases is discussed.

To realize cooperation between multiple databases, not only theoretical examination but also the construction of a cooperation system among related persons are required, and various considerations are required, and the hurdle for realization is high, but it is thought to contribute to the discussion for starting.

In addition to the discussion by biostatistics experts regarding the establishment of a post-marketing data collection system as a strategy for advancing the timing of marketing approval, as well as the use of data as safety measures after marketing approval, the discussion by pharmacoepidemiology experts are also required to develop a framework for examining the construct validity of the application data package, and how to construct evidence in the package structure, including the data which will be obtained after approval.

The results of examinations related to the two research and development items were documented in this study, as described above, and English versions of each were also prepared. Furthermore, making the study's content public was addressed through three symposium meetings and reporting of the results at external academic meetings, etc.

The two product documents can be used as a reference for the use of patient registries and RWD/RWE in future pharmaceutical development, including information on specific cases and practical

countermeasures, and can also contribute to increasing the predictability of data use, which was one of R&D's objectives.