

# AMED令和2年度医薬品等規制調和・評価研究事業 「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率 化に係るレギュラトリーサイエンス研究」班 進捗状況報告

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

＜研究開発代表者・研究開発分担者 所属機関＞

国立がん研究センター、国立精神・神経医療研究センター、  
国立国際医療研究センター、国立成育医療研究センター、  
国立循環器病研究センター、国立長寿医療研究センター

# 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」

## 研究班

研究開発  
代表者

<全体の進捗管理>

国立がん  
研究センター

密な連携・情報交換

意見交換

製薬企業  
(協力)- 2名

密な連携・情報交換

国立精神・神経医療  
研究センター

PMDA  
(協力)-CIN WG 7名

密な連携・情報交換

国立国際医療  
研究センター

(1) 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  
(取りまとめ)

国立循環器病研究  
研究センター

(2) 生物統計学的検  
討と他データベース  
連携の検討  
(取りまとめ)

小居秀紀先生

国立成育医療  
研究センター

上村夕香理先生

国立長寿医療  
研究センター

<研究開発課題の運営・推進>  
全機関間で相互に連携し  
(1)、(2)に取り組む

# 取り組む課題

- **(1)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
    - 留意点の解説文書ドラフト、SOPや規定類等の代替構成案を作成**
- **(2)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を作成しシンポジウムで意見交換**

# 令和2年度 研究班の活動概要

- **2020/6/9 全体班会議（第1回）**
  - 前年度のまとめ、R2年度の進め方等の討論
- **QMS小班 オンライン会議**
  - 2020/7/28、11/4、12/1、2021/1/6、2/19(予定)、3/15(予定)
  - 2020/8/13、11/9 PMDAとの意見交換
- **STAT小班 オンライン会議**
  - 2020/4/9、6/23、9/8、2021/1/14
  - 2020/12/8 シンポジウム開催
- **2021/2/17 全体班会議（第2回）**
  - 各小班の進捗状況・成果物の報告と討論
- **対外的な発表**
  - 2020/11/3-16：第20回CRCと臨床試験のあり方を考える会議
  - 2020/11/8-10：17<sup>th</sup> DIA Japan Annual Meeting 2020
  - 2021/2/8：AMED RSシンポジウム（以上、研究開発代表者）
  - 2021/2/12：日本臨床試験学会（研究開発分担者）

# QMS：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

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（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：

## 6. 患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理について

### 6.1 患者レジストリの設計・運用に関する事項（医療機関と患者レジストリ保有者との関係）

6.1.1 レジストリ構築に関わる主たる研究の目的

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 レジストリ構築に関わる主たる研究に係る規定・各種業務手順

6.1.5 レジストリ構築に関わる主たる研究に係る個人情報の保護に関する配慮

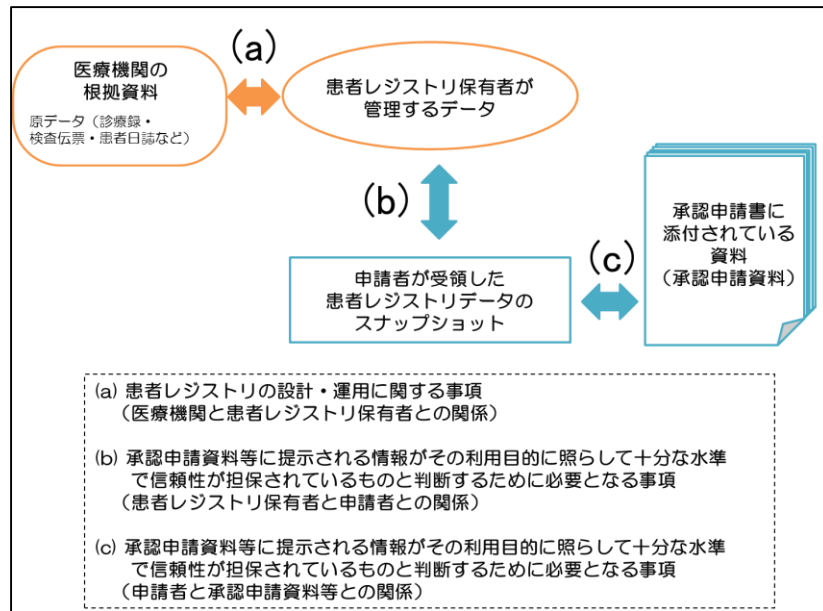
6.1.6 レジストリ構築に関わる主たる研究に係るコスト、費用負担のあり方

6.2 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項

### （患者レジストリ保有者と申請者との関係）

6.2.1 レジストリデータを使用する研究に係る研究計画書

6.2.2 レジストリデータを使用する研究に係るデータマネジメント手順書、データマネジメント計画書



## (6.2 つづき)

6.2.3 レジストリデータを使用する研究に係るデータの信頼性確保に関する手順書、計画書（例：モニタリング手順書、モニタリング計画書）

6.2.4 レジストリデータを使用する研究に係る統計解析手順書、統計解析計画書

6.2.5 レジストリデータを使用する研究に係る監査手順書、監査計画書

6.2.6 レジストリデータを使用する研究に係る研究報告書

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が担保されているものと判断するために必要となる事項 **（申請者と承認申請資料等との関係）**

6.3.1 申請資料の信頼性の基準について

6.3.2 Fit-for-purpose と Regulatory grade

6.3.3 PMDAレジストリ相談

6.4 その他の留意事項

6.4.1 研究倫理、個人情報保護

6.4.2 研究資金の透明性確保、利益相反管理

## 7. まとめ

そのほか、

- ・ レジストリ保有者が備える手順書やSOP等を代替する文書（レジストリの研究計画書、組織規定等）による読み替え案、
- ・ Remudy-DMDを事例とした代替文書の例示

# STAT : 統計学的事項の取りまとめ文書 (75p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

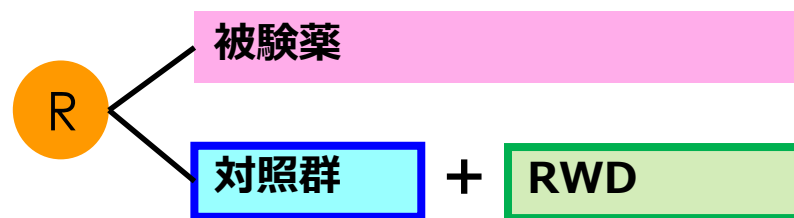
### 5.3.1.RWDを利活用して有効性およ び安全性を評価する統計手法の論点 整理

### 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  
今後、外部に意見聴取予定**



国立研究開発法人  
国立がん研究センター  
National Cancer Center Japan

国立がん研究センターについて

診療

研究

教育

広報活動

人材募



2020/12/8  
Zoom Webinar  
による開催

トップページ > 研究支援センター > 生物統計部 > AMED医薬品等規制調和・評価研究事業合同シンポジウム「これからの臨床試験：新機軸の展開」の開催について

## AMED医薬品等規制調和・評価研究事業合同シンポジウム 「これからの臨床試験：新機軸の展開」の開催について

### 研究支援センター

> 生物統計部

国立がん研究センター 柴田大朗  
東京医科歯科大学 平川晃弘

#### 【合同シンポジウムの開催趣旨】

医薬品等の有効性及び安全性を評価する新しい枠組みに関する検討が始まっています。患者レジストリデータやペイズ流アプローチの利活用はその一例であり、本邦においても日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業の一環で発足した研究班により、その利用可能性について検討が進められています。本合同シンポジウムは当該事業における2つの研究班の共催で実施されるものであり、午前の部では「希少疾患領域の治験におけるペイズ流アプローチの利用可能性」、午後の部では「患者レジストリデータを活用した臨床開発：生物統計学的側面からの検討」をテーマとして、研究班の活動を紹介すると共に、それぞれのテーマに関して産官学で意見交換を行います。

#### 午後の部：患者レジストリデータを活用した臨床開発：生物統計学的側面からの検討

- 13時00分から13時15分：開会あいさつ・研究班の取り組みの概略  
(国立がん研究センター 柴田 大朗)
- 13時15分から13時45分：取り組みの全体像（仮）  
(国立国際医療研究センター 上村 夕香理)
- 13時45分から14時05分：ランダム化臨床試験におけるRWDの活用（仮）  
(国立成育医療研究センター 三上 剛史)
- 14時05分から14時25分：外部対照データをRCTで活用する"hybrid control"の利点と欠点  
(東京大学 野村 尚吾)
- 14時25分から14時45分：外部対照にRWDを用いた単群試験（仮）  
(国立循環器病研究センター 朝倉 こう子)
- 14時45分から15時00分：休憩
- 15時00分から15時20分：統計手法に関する留意事項（仮）  
(国立精神・神経医療研究センター 立森 久照)
- 15時20分から15時30分：報告に関する留意事項（仮）  
(国立がん研究センター 若林 将史)
- 15時30分から15時40分：国立長寿医療研究センターにおけるデータベース連携事例  
(国立長寿医療研究センター 木ノ下 智康)
- 15時40分から16時00分：データベース連携の世界における取り組み事例、および留意事項  
(国立国際医療研究センター 大津 洋)
- 16時00分から16時10分：企業の立場から（仮）  
(日本製薬工業協会 阪本 亘)
- 16時10分から16時55分：パネルディスカッション  
パネリスト：6NCから各1名  
医薬品医療機器総合機構 西岡 絹恵  
日本製薬工業協会 阪本 亘
- 座長：柴田・上村
- 16時55分から17時00分：閉会挨拶・今後の予定について  
(国立がん研究センター 柴田 大朗)

事前登録者数 533名

当日参加者数 465名

医薬品/医療機器/再生医療等製品関連企業 255

病院/研究機関 161

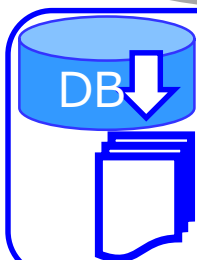
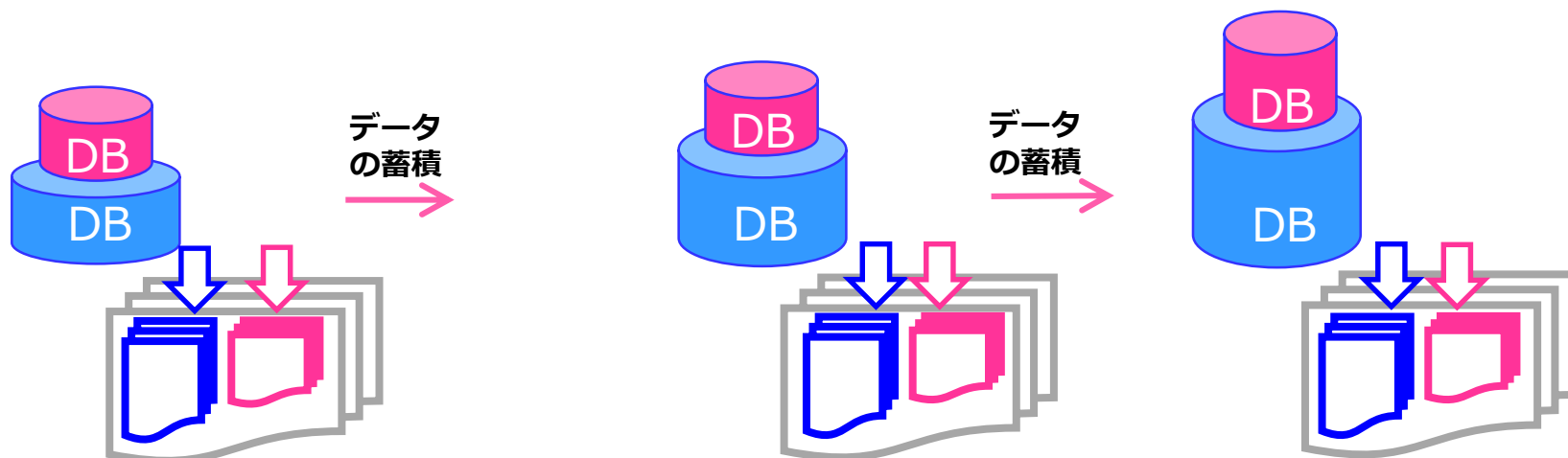
医療関係者（大学・研究機関を除く） 12

行政機関 11

その他 26

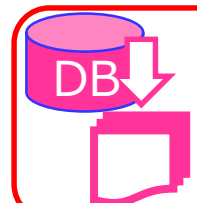
# Pre-determined monitoring (事前規定型モニタリング)

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



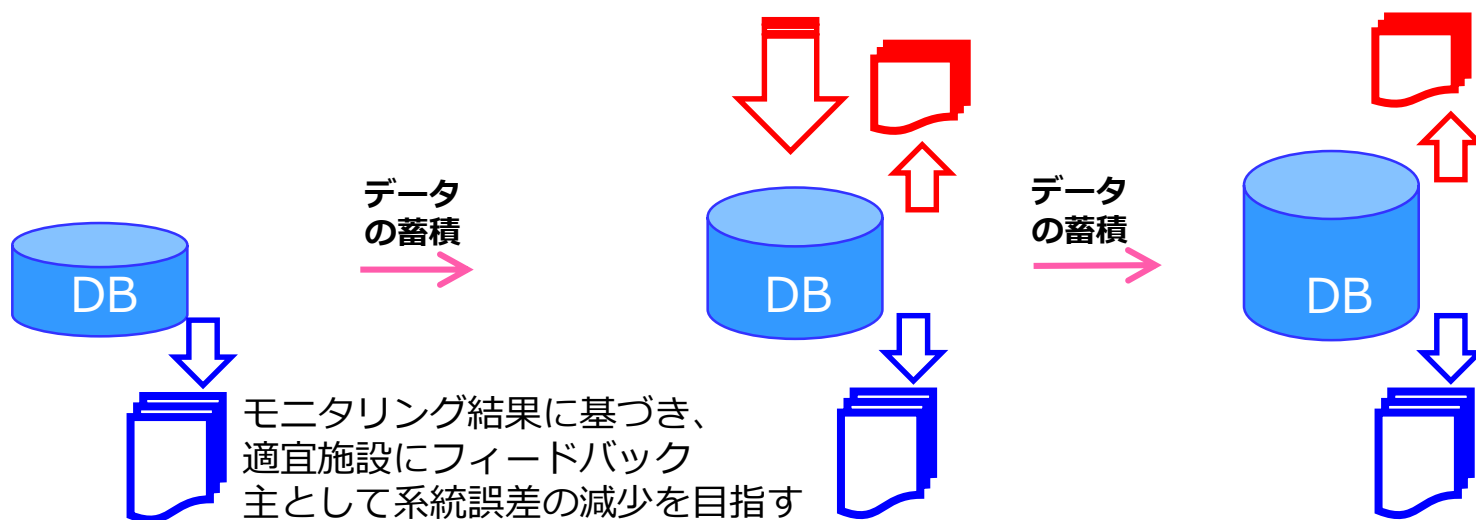
## <レギュラトリーグレードモニタリング>

- 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 再掲  
(一部修正)

## 活用目的・方法の決定 (利活用プロジェクト毎)



### 研究and/or日常診療下での対応

#### <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)

# まとめ

- **本研究班では以下の観点から患者レジストリの薬事目的での活用を後押しするための方策と文書化等を進めてきた・今後公表予定**
  - (1)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
  - (2)生物統計学的検討と他データベース連携の検討
- **手順書・SOP等を形式的に揃えるのではなく、合理的代替案とその事例を提示することを検討中**
  - アカデミアで患者レジストリを構築・運営する際に存在する文書（研究計画書、組織規定、組織内の既存Data Management Plan等）による読み替え策の検討
  - 既存患者レジストリ関連文書の例示による読み替え（案）提示
- **薬事目的利用方針が必ずしもレジストリ立ち上げ時に事前規定できる訳ではないことを踏まえた対応策が必要**
  - PMDAが「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）」でいう「あらかじめ手順が規定され」の“あらかじめ”は立ち上げ前に限らないと解釈せざるを得ないことの確認・意識合わせが必要