

医薬品の承認申請等へのレジストリ利活用 -企業の社内プロセスに着目した課題の整理-

医薬品開発への利活用に向けて：
製薬企業と疾患レジストリ保有者の意見交換会
2023年10月2日

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会
臨床評価部会
波多 昌子(日本イーライリリー株式会社)

Disclaimer

本発表は、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の活動内容と成果および個人の見解に基づく発表であり、発表者が所属する企業（日本イーライリリー株式会社）の見解を示すものではありません。

本日の内容

1. 医薬品開発におけるレジストリ利活用の現状
2. 医薬品の承認申請等へのレジストリ利活用（企業の社内プロセスに着目した課題の整理）
 - 部会資料「医薬品の承認申請等にレジストリを利活用する際の社内プロセスフロー」の紹介
 - 本イベント開催の目的

本日の内容

1. 医薬品開発におけるレジストリ利活用の現状
2. 医薬品の承認申請等へのレジストリ利活用（企業の社内プロセスに着目した課題の整理）
 - 部会資料「医薬品の承認申請等にレジストリを利活用する際の社内プロセスフロー」の紹介
 - 本イベント開催の目的

医薬品のライフサイクル全体で レジストリ利活用が期待されている



- 疾患の疫学
- 診断と治療実態の把握
- メディカルニーズの把握
- 市場性予測

- 症例数、選択/除外基準の最適化
- 施設選定・患者リクルートメント
- 併用制限薬・禁止薬の使用状況把握
- 外部対照（ヒストリカルデータ、ベンチマーク）としての利用
- 開発薬のデータとしての利活用（有効性・安全性、製販後調査を含む）

承認申請等への利活用に向けた基盤/ガイダンス整備が 着実に進んでいる

臨床的・イノベーション・ネット
ワーク事業 (2015~)



対面助言の枠組み (2019.4)

- レジストリ活用相談
- レジストリ使用計画相談
- レジストリ信頼性調査相談



関連通知

- 「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 (2021.3)
- 「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について (2021.3)
- レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集(Q&A)について (2022.9)

小児・希少疾患・難病レジストリの利活用は 徐々に進んでいる

公表情報検索

- 検索方法: Web、文献検索データベース、企業HP等よりキーワード検索(例: レジストリx調査 x 小児)
- 検索期間: 2021年7月～8月

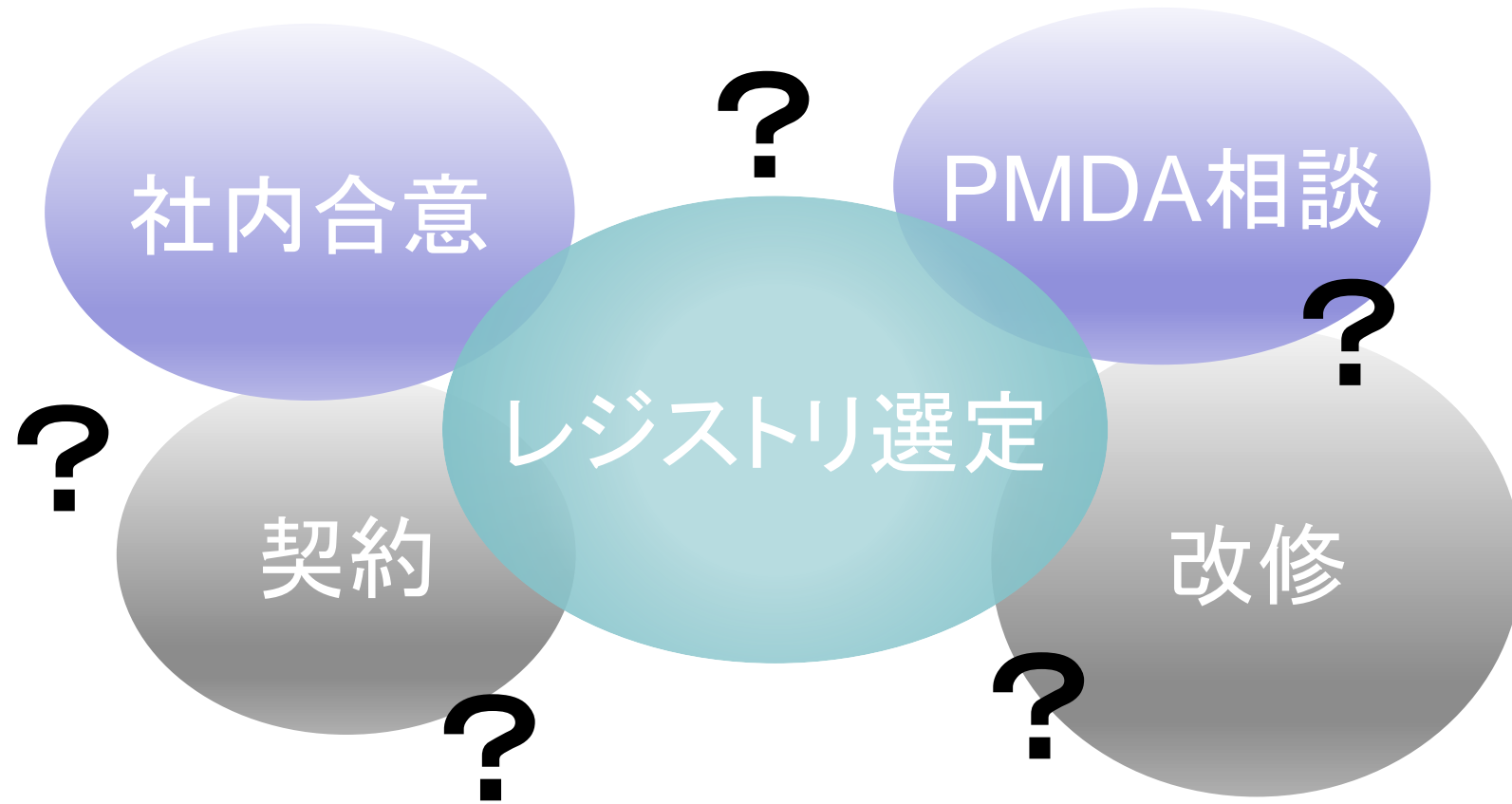
利活用場面	レジストリ名	利活用概要
臨床試験への患者リクルート	SCRUM-Japan	希少遺伝子異常を有する患者を対象にした臨床試験へ遺伝子検査結果に基づき登録 ホームページで対象となる遺伝子異常と該当する試験情報を公開
	多系統萎縮症患者レジストリー	レジストリ登録患者に対して対象となる臨床試験を案内
	Remudy	臨床試験への参加希望者への臨床試験実施施設の紹介及び被験者登録支援
外部対照群	SCRUM-Japan	HER2陽性大腸癌を対象としたトラスツズマブ(ハーセプチン®)及びペルツズマブ(パージェタ®)併用療法の医師主導治験での外部対象群として自然歴データを活用
製造販売後調査	Remudy	デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するビルトラルセン(ビルテプソ®)の安全性プロファイル評価への活用
	造血細胞移植登録一元管理プログラム(TRUMP)	B細胞性急性リンパ芽球性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を適応症とするチサゲンレクルユーセル(キムリア®)及びキムリア®の副作用であるサイトカイン放出症候群の処置薬であるトシリズマブ(アクテムラ®)、大細胞型B細胞リンパ腫を適応症とするアキシカブタゲンシロルユーセル(イエスカルタ®)及びリソカブタゲンマラルユーセル(ブレヤンジ®)の製造販売後調査

承認申請等を目的とした レジストリ利活用が加速しないのはなぜか？



本日の内容

1. 医薬品開発におけるレジストリ利活用の現状
2. 医薬品の承認申請等へのレジストリ利活用（企業の社内プロセスに着目した課題の整理）
 - 部会資料「医薬品の承認申請等にレジストリを利活用する際の社内プロセスフロー」の紹介
 - 本イベント開催の目的



経験のない企業にとっては、利活用に向けた一歩が踏み出せないという声も多い



製薬企業が承認申請等にレジストリを利活用する際の社内プロセスに着目し、
先行事例やその経験から得られた学びを基に、各場面の「留意点」や「課題と対応策案」を示す
ことにより、レジストリの効果的な利活用を後押しする。

[部会資料]

医薬品の承認申請等にレジストリを利活用する際の社内プロセスフロー ー社内提案からレジストリ改修までー



STEP 1:

レジストリ利活用を社内で提案する



STEP 2:

利活用の可能性を評価し、社内合意を得る



STEP 3:

PMDAからレジストリ利活用に対しての意見を得る



STEP 4:

レジストリ保有者と契約する

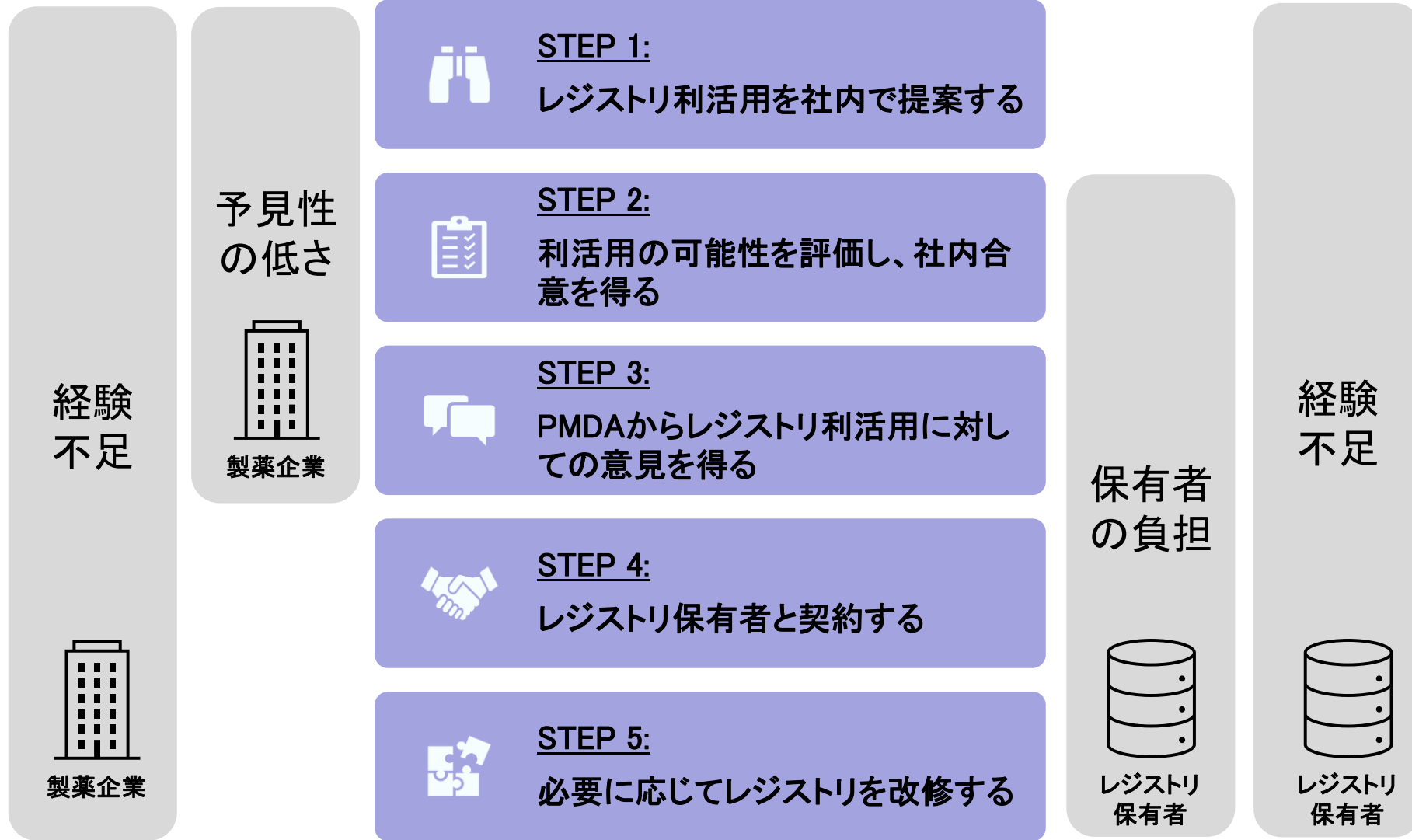


STEP 5:

レジストリを改修する

- 医薬品開発においてレジストリを承認申請等に利活用する際、その「準備段階」で発生すると考えられる社内プロセスを5つの場面に大別した。
- 各社内プロセスを進める上で参考となる4つのサポートツールと参考資料リストをAppendixに用意した。

レジストリ利活用をとりまく‘課題’



‘経験不足’の側面が抱える課題

製薬企業の
経験の不足

- ・ 規制要件への対応方法に関して、製薬企業の経験不足のため、適切性・信頼性の評価に苦慮する。(STEP 2)

レジストリ保有者の
経験の不足

- ・ システムやプロセスの改修が必要となる場合があるが、レジストリ保有者に改修の経験が(少)ない。(STEP 2)

製薬企業・
レジストリ保有者の
経験の不足

- ・ レジストリ保有者と契約する際の契約上の留意点について具体的な情報が少ない。(STEP 4)

積極的な
学びの共有

サポートツール#2_候補となるレジストリを特定するための手順と主な初期評価ポイント

目的:
利用目的に適したレジストリの候補を探す方法について、主に未経験者向けに作業ステップを紹介。

- 1. 検索の前準備**
- 1) 利用目的（研究課題）とプロジェクトの内容、及びタイムラインを理解する
 - 2) 必要な対象患者集団とデータ項目を特定する
対象患者集団、観察項目、アウトカム項目を特定する
(例：対象患者集団は糖尿病患者、観察項目は血糖値、アウトカム項目は合併症の発生率)
（例：有効性評価指標として観察項目を特定している患者と定義）
- 2. 候補となるレジストリの検索**
- 1) 「3. レジストリの利用可能性の初期評価における主なチェックポイント」を参考に、候補レジストリの絞り込みに必要な条件をあらかじめ挙げておく
 - 2) 候補レジストリを検索する
代表的な検索方法
 - ① レジストリ検索サイトで目的に適したレジストリがあるかどうか調査する（国内のレジストリを検索する場合）
[CINCレジストリ検索システム \(https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G001.php\)](https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G001.php)
[難治性疾患研究センター 難治性疾患研究データベース \(https://www.riken.or.jp/kenkyu/kenkyu_jishu/kenkyu_jishu.html\)](https://www.riken.or.jp/kenkyu/kenkyu_jishu/kenkyu_jishu.html)
 - ② 対象疾患領域、治療領域、観察項目、アウトカム項目を調査する
検索語の例：Disease, Treatment, Outcome, Observational Research, Real World Evidence;
 - ③ 対象疾患領域、治療領域の専門医又は関連学会の窓口にお問い合わせ
社内ですでにやり取りしている担当者がいれば、あらかじめ相談して情報収集しておく
 - ④ 「レジストリ活用マッチング相談（厚生労働省 CIN 推進事業）」を利用して、目的にあったレジストリ検索をサポートしてもらう
<https://cinc.ncgm.go.jp/cin/M001.php>
 - 3) 1)で挙げた条件をもとに候補レジストリを絞り込む
 - 4) インターネット検索で候補レジストリに関する追加情報を収集する
 - 5) 候補レジストリの保有者にコンタクトし、利用可能性判断のために不足している情報を入手する

- 3. レジストリの利用可能性の初期評価における主なチェックポイント**
- データの第三者利用（企業利用）が可能か
 - 必要な対象患者集団がデータに含まれているか
 - 一般化可能性の懸念がないか（年齢・性別分布や地理的な代表性等、公表されている疫学研究結果との比較）
 - 必要なデータ項目を含んでいるか
 - 必要な期間の追跡調査が可能か
 - 追跡頻度は目的にあっているか
 - データのクレンジング・クリーニングは何か、受け入れ可能な程度か
 - 過去のデータを利用した研究実績はあるか（あればその内容）
 - レジストリ保有者が薬事利用に前向きかどうか（協力を得られるかどうか）
 - 追加データの回収が可能か
 - データアクセスの方法は期待にあっているか（データ提供、リモートアクセス等）
 - データ解析を第三者（CRO等）に委託できるか
 - レジストリ保有者にデータ解析を委託できるか、受託経験はあるか
 - データ利用及びその他の必要なサービス（例：データ分析）にかかる費用は期待にあっているか
 - 予備調査（レジストリ保有者から集計表やサンプルデータ等を提供して頂き、必要とする情報が当該レジストリに十分に蓄積されているか確認すること）に応じてもらえるか、どこまでが無償範囲でどこから有償か

レジストリ検索の準備

レジストリの利用可能性を探るためのチェックポイント

レジストリの検索方法

サポートツール#4_レジストリの適切性・信頼性評価チェックリスト

目的:
 本チェックリストを用いてレジストリ保有者にヒアリングを実施し、利活用の判断に活用する。
 レジストリの薬事利用に関する通知類で求められる要件をチェックリスト形式で補足を加えながら整理し、代表的な利用シーン別に「確認する重要度」を目安として示した。

レジストリ名:

適切性／信頼性	No	カテゴリ	チェック項目	備考	活用場面 重要度：◎／必要、○／可能な場合、NA／非該当、—／重要でない				チェック欄
					承認申請 (評価資料)	承認申請 (参考資料)	承認申請 (CTDの参考情報)	製造販売後調査	
適切性	1	レジストリの選択	特定の用途での選択が、活用目的に対して適切であるか？	基本通知：5-(3) 具体的には以降のチェック項目を用いて活用目的に対する適切性を確認する。 選択肢として複数のレジストリが存在する場合は、選択したものを活用することの妥当性について、当該レジストリを理由及び候補として検討した他のレジストリに関し、検討した理由を提示する。	◎	◎		◎	
適切性	2	レジストリの選択	日本人への外挿可能性に関して、重大な悪影響を及ぼすことはないか？	基本通知：5-(3) 内因性・外因性の民族的要因が解析結果の評価に及ぼす影響が重大ではないことを説明する。	◎	◎	◎	◎	

適切性と信頼性に分類

関連通知と留意点を記載

カテゴリ毎にエクセルでソートが可能

活用場面毎にタスクフォースメンバーで検討した重要度を提示

‘レジストリ保有者の負担’が懸念される課題

企業の期待とのギャップ

- ・ レジストリ保有者の負担が予想以上に大きくなり、依頼企業が期待するタイムラインでは対応不可能となる場合がある。(STEP 2)

相談準備への協力の負担

- ・ 社内合意やPMDA相談を経てレジストリ利用可否が決まるので、利活用できないリスクを抱えながらも、相談前の準備や情報収集にレジストリ保有者のリソースを多く提供してもらわなくてはならない。(STEP 3)

- ・ 互いの期待や現状を率直に共有
- ・ リスク軽減や対応策を準備・合意

サポートツール#3_リスクマネジメント計画の例示

目的:

利用経験がない場合でも、レジストリ利活用において特徴的なリスクを見落とさず計画策定することを目的として、レジストリの承認申請等利用に特徴的なリスクを例示。

No.	カテゴリー	リスク	リスクを軽減するための対処法
1	初期調査	データの二次利用に再同意が必要	<ul style="list-style-type: none"> 同意説明文書の改訂をできるだけ早期に行い、新規の同意取得に再同意が発生しないようにする 既存症例に関しては、再同意の取得状況に応じて、データの二次利用のシナリオを予め複数準備しておく
2	症例集積	症例登録が計画通りに進まない	<ul style="list-style-type: none"> 登録件数と症例数の根拠の適切性をあらかじめ確認しておく 症例登録の進捗を定期的に確認し、計画との乖離をタイムリーに評価する
3	改修	レジストリ改修が計画通りに進まない	<ul style="list-style-type: none"> 目標達成率をタイムラインを細かく管理する 保有者との連携を強化しておく レジストリ利用料の内訳と見積額の詳細についてレジストリ保有者から事前に説明を受け正しく理解しておく
4	改修	実際の改修費用が見積額より高い	<ul style="list-style-type: none"> タイムリーに把握できるようにする 利用目的に応じて、改修が必要な範囲が変わるため、改修範囲を必須のものとオプションなものに区分し、予算がオーバーした場合にも必須範囲は改修されることが担保できるようにしておく
5	契約・支払	レジストリ利用料が想定より高い	<ul style="list-style-type: none"> レジストリ利用料の内訳と見積額の詳細についてレジストリ保有者から事前に説明を受け正しく理解しておく
6	運営維持	レジストリ保有者側が十分な予算確保ができず、利用目的に沿ったレジストリ運営維持が困難となる	<ul style="list-style-type: none"> あらかじめ事業計画書に該当するものを確認し、継続的な支持母体の存在や、運営資金の調達計画について気になる点がないかどうか確認しておく

想定されるリスクと
その対処方法を例示

‘予見性の低さ’の側面が抱える課題

必要な準備や期間が
不明確

- ・ 計画策定や意思決定のタイミングが不明瞭 (STEP1)

コストの見積もりが困難

- ・ 予算の確保のための情報が乏しい (STEP2)

リスクの予測が困難

- ・ 症例数確保、事業継続性などレジストリ利活用特有のリスク予測と対応策の準備が難しい (STEP1)

利活用の可否の判断基準
が不明瞭

- ・ 上記の予見性が持てないことから、利活用の可否に関わる社内判断が難しい (STEP2)

- ・ 先行事例を情報源として予見性を高める
- ・ Life cycle通した利活用→戦略的投資
- ・ 早期から当局との相談で懸念を払拭しておく
- ・ 利活用先を柔軟に考える

サポートツール#1_レジストリ利用の発案から本契約までのタイムライン参考事例

目的:

レジストリ利活用の発案からレジストリ利用までタイムラインについて過去事例を例示することで、タイムライン作成の参考にする。



STEP 1:

レジストリ利活用を社内で提案する



STEP 2:

利活用の可能性を評価し、社内合意を得る



STEP 3:

PMDAからレジストリ利活用に対する意見を得る



STEP 4:

レジストリ保有者と契約する



STEP 5:

必要に応じてレジストリを改修する

[事例 5]

利活用目的： 承認申請（参考資料）

事例の特徴： レジストリE（仮称）を上記目的で利活用したが、結果として薬事目的には利用しなかった事例

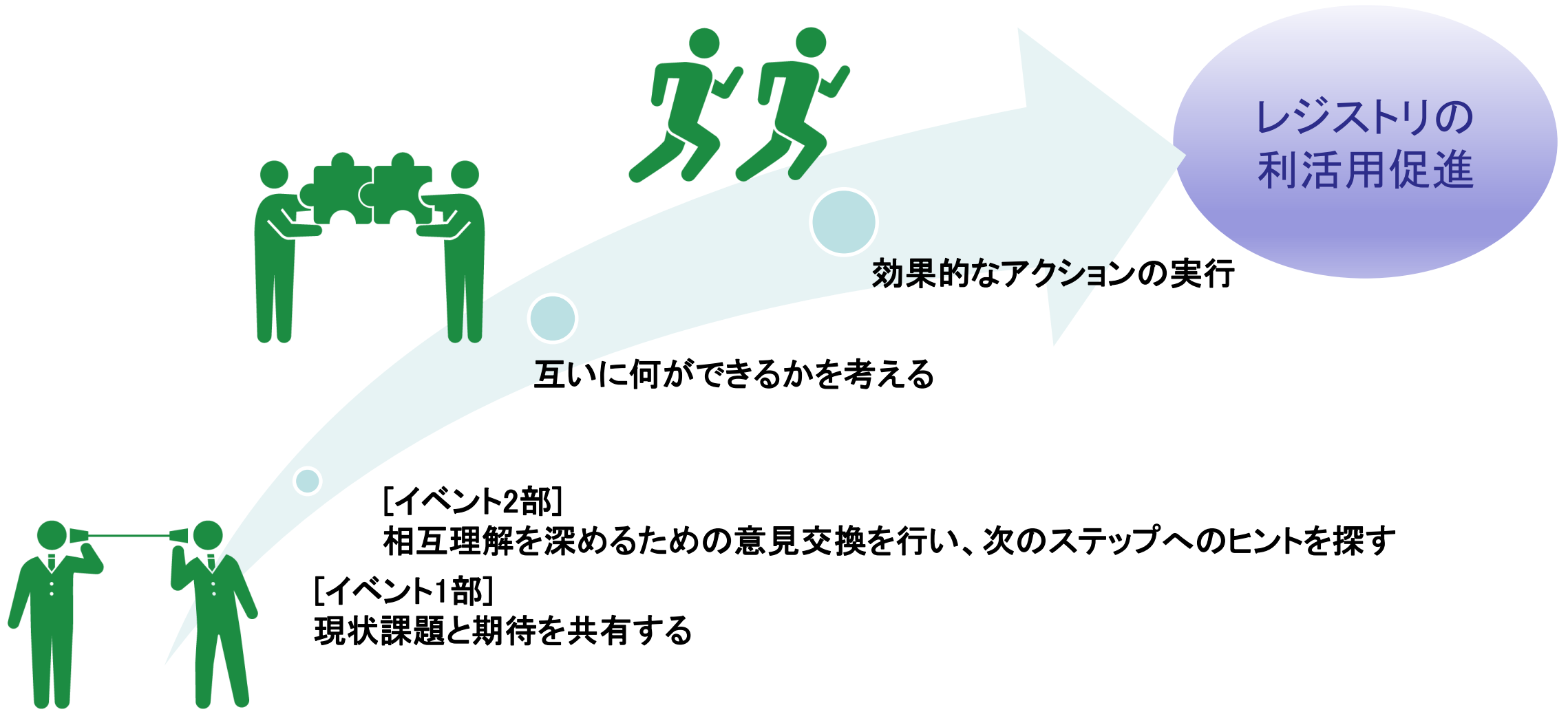
	要したおおよその時間	備考
STEP 1	約8か月	STEP1、2 はほぼ同時並行で実施
STEP 2	約8か月	STEP1、2 はほぼ同時並行で実施
STEP 3	—	—
STEP 4	約3か月	—
STEP5	数か月	STEP1、2 の期間に、データ利用規約を改訂（当初レジストリ研究計画に「他の研究利用」が含まれていなかったため改訂を要した）

課題解決に向けたまとめ

- 現在の課題は事例を積み重ねることで解決できる側面もあるため、経験を積んだ企業やレジストリ保有者が積極的に学びを共有することが課題解決を促進する。
- レジストリ利活用をとりまくステークホルダー間の相互理解が不可欠であり、相手の抱える負担や期待などを知ることで、協力して解決できる範囲が広がる。
- 承認申請以外の活用も同時に考えるなど、企業が柔軟な考え方を持って利活用アイデア創出に知恵を絞ることで、レジストリから生み出される価値の拡大に貢献できる。

本日のイベント開催へ

本イベントのねらい



本日はよろしくおねがいたします

