

製薬企業における疾患レジストリの利活用と 患者参画型レジストリの動向

2021年4月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

2020年度 タスクフォース1

目次

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| 1 | はじめに..... | 1 |
| 2 | 疾患レジストリの特性と他のデータソースとの違い..... | 2 |
| 3 | 疾患レジストリの利活用事例..... | 3 |
| 3.1 | 臨床開発戦略策定及び臨床試験立案・実施段階での利活用..... | 3 |
| 3.1.1 | 疾患レジストリ利活用事例..... | 3 |
| 3.1.2 | その他のデータソースとの比較..... | 4 |
| 3.2 | 承認申請での利活用..... | 5 |
| 3.2.1 | 疾患レジストリ利活用事例..... | 5 |
| 3.2.2 | その他のデータソースとの比較..... | 6 |
| 3.3 | 製造販売後での利活用..... | 7 |
| 3.3.1 | 疾患レジストリ利活用事例..... | 7 |
| 3.3.2 | その他のデータソースとの比較..... | 9 |
| 3.4 | 疾患レジストリ利活用の有用性と課題..... | 11 |
| 3.4.1 | 疾患レジストリを利活用する際の強み・課題..... | 11 |
| 3.4.2 | 疾患レジストリはどのような場面で有益であるか..... | 12 |
| 3.4.3 | 疾患レジストリに製薬企業が期待すること..... | 13 |
| 4 | 患者参画型の疾患レジストリ..... | 13 |
| 4.1 | 患者参画型の疾患レジストリとは？..... | 13 |
| 4.2 | 海外における患者参画型の疾患レジストリ..... | 15 |
| 4.2.1 | The Duchenne Registry..... | 15 |
| 4.2.2 | Patientslikeme..... | 15 |
| 4.2.3 | The GIST Patient Registry..... | 15 |
| 4.3 | 日本における患者参画型の疾患レジストリに関連する動向..... | 16 |
| 4.3.1 | アトピヨ..... | 16 |
| 4.3.2 | 一般社団法人 PeDAL（ペダル）..... | 16 |
| 4.3.3 | 医療開発基盤研究所..... | 16 |
| 4.4 | 患者参画型の疾患レジストリの今後の展望..... | 17 |
| 5 | おわりに..... | 18 |
| | 付録：患者参画型の疾患レジストリ一覧..... | 21 |

略語一覧表

| 略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|------------|---|---------------------------|
| ALS | Amyotrophic Lateral Sclerosis | 筋萎縮性側索硬化症 |
| B-ALL | B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia | B細胞性急性リンパ芽球性白血病 |
| CAR-T細胞 | Chimeric Antigen Receptor – T cell | キメラ抗原受容体T細胞 |
| CIBMTR | Center for International Blood & Marrow Transplant Research | 国際造血細胞移植データ登録機構 |
| CIN | Clinical Innovation Network | クリニカル・イノベーション・ネットワーク |
| CINRG-DNHS | Cooperative International Neuromuscular Research Group - Duchenne Natural History Study | 国際神経筋共同研究グループ デュシェンヌ自然歴研究 |
| CRS | Cytokine Release Syndrome | サイトカイン放出症候群 |
| DLBCL | Diffuse Large B-cell Lymphoma | びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 |
| DMD | Duchenne Muscular Dystrophy | デュシェンヌ型筋ジストロフィー |
| DPC | Diagnosis Procedure Combination | 診断群分類別包括評価 |
| EBMT | European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation | 欧州造血細胞移植学会 |
| EHR | Electronic Health Record | 電子健康記録 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| EMR | Electronic Medical Record | 電子カルテ |
| EUPATI | European Patients' Academy on Therapeutic Innovation | — |
| GIST | Gastrointestinal Stromal Tumor | 消化管間質腫瘍 |
| IMI | Innovative Medicines Initiative | 革新的医薬品イニシアティブ |
| JCVSD | Japan Adult Cardiovascular Surgery Database | 日本成人心臓血管外科手術データベース |
| LRG | The Life Raft Group | — |

| 略号 | 略していない表現（英語） | 略していない表現（日本語） |
|--------|--|-------------------|
| PCORI | Patient-Centered Outcomes Research Institute | — |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PPMD | Parent Project Muscular Dystrophy | — |
| PPI | Patient and Public Involvement | 研究への患者・市民参画 |
| PPR | Patient-Powered Registry | — |
| QOL | Quality of Life | クオリティ・オブ・ライフ |
| Remudy | Registry of Muscular Dystrophy | — |
| RRCT | Registry-based Randomized Clinical Trial | — |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画書 |
| RWD | Real World Data | リアルワールドデータ |
| RWE | Real World Evidence | リアルワールドエビデンス |
| SDV | Source Data Verification | — |
| TRUMP | Transplant Registry Unified Management Program | 移植登録一元管理プログラム |

1 はじめに

疾患レジストリは医薬品の臨床開発等において有用なデータソースとして期待されており、Clinical Innovation Network (CIN) を始めとして、具体的な利活用に向けた環境整備が積極的に行われている。CIN 推進支援事業として、疾患レジストリの構築支援、患者レジストリ検索システムの公開、疾患レジストリ利用者と疾患レジストリ保有者のマッチングに関する事業が行われている¹。具体的な医薬品開発への利活用事例も認められるようになり、例えば、2020年に日本で承認されたデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) 治療薬のビルテプソの臨床試験では、神経・筋疾患患者レジストリである Remudy (Registry of Muscular Dystrophy) を用いて患者リクルートメントが行われた²。また、PMDA は審査関連業務として、医薬品レジストリ活用相談、医薬品レジストリ使用計画相談、医薬品レジストリ信頼性調査相談、医薬品データベース活用相談、医薬品データベース信頼性調査相談を新設している³。更に、厚生労働省は「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」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について」の2つのガイドラインを2021年3月に発出した^{4 5}。このように、各製薬企業が疾患レジストリを利活用できる素地は整ってきている。また、疾患レジストリの構築者はアカデミアのみに留まらず、製薬企業や患者による構築事例も認められてきており、更なる利活用促進に向けた環境整備が進むものと思われる。

本報告書では、製薬企業による疾患レジストリの利活用について、臨床開発戦略策定及び臨床試験の立案・実施、承認申請、並びに製造販売後における具体的な事例を参考にしつつ、疾患レジストリとその他のデータソースの特性の比較や利活用のされ方の違いについて検討し、以下のような、他のデータソースと比較した結果から見えてきた疾患レジストリ利活用の有用性や課題、製薬企業目線からの展望を示す。

- ・ 疾患レジストリを利活用する際の強み・課題
- ・ 疾患レジストリが有益である利活用場面
- ・ 疾患レジストリに製薬企業が期待すること

更に、日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会の2019年度タスクフォース1報告書では、疾患レジストリの利活用を促進するためのエコシステムを提言しており、「患者の参画なしには疾患レジストリの目的は果たせない」と報告している⁶。また、患者中心 (Patient-centered) の医薬品開発や Patient and Public Involvement (PPI) は、医薬品開発において益々重要な視点となっており、レジストリデータの利活用の検討と並行して、本タスクフォースでは患者参画型のレジストリについても調査した。患者参画型の疾患レジストリについては海外でいくつかの事例が存在するため、それらを紹介するとともに、日本における今後の展望も本報告書にて考察する。

2 疾患レジストリの特性と他のデータソースとの違い

疾患レジストリとは様々な定義がなされているが、本報告書で取り扱う疾患レジストリの定義は、CIN が作成・公開しているレジストリ作成と運用の手引きを参照し、「特定の疾患、疾患群、健康状態又は曝露について、医療情報又は健康情報の収集を行うシステム、又はそれによって構築されたデータベース」とする⁷。

疾患レジストリは、患者集団を興味のある特定の集団に限定し、研究目的に必要なアウトカムが収集されることが多い。そのため、疾患レジストリを利用することで、興味のある対象疾患と研究目的のそれぞれに応じたアウトカムが得られることが特徴と考えられる。一方で、疾患が限定されていることから、二次利用先のターゲットが狭く、利活用がなかなか進まないといった現状もあり⁷、CIN 構想でマッチング事業が図られるなどの取り組みがなされている⁸。

疾患レジストリに含まれるデータは様々であるが、疾患レジストリの手引き⁷や EMA より発出された Discussion paper^{9 10}によると、一般的に以下のようなデータがその疾患レジストリの目的に応じて収集されている。対象疾患に関するアウトカム情報など多くの情報が含まれている場合があり、医薬品開発において幅広く利用できる可能性がある。

- ・ 登録情報：患者氏名、住所、被験者 ID、登録日、等
- ・ 患者情報：生年月日、性別、身長、体重、喫煙状況、人種、等
- ・ 疾患情報：罹患日、重症度やサブタイプ、予後因子、対象疾患に関するアウトカム情報、QOL、転帰、等
- ・ 既往歴、合併症
- ・ 検査：臨床検査、生理検査、画像検査、病理検査、遺伝子検査、等
- ・ 治療：薬剤、用法用量、治療期間、等
- ・ 妊娠：妊娠が判明した日、アウトカム（中絶、出産、等）

レジストリ以外のリアルワールドデータ（RWD）のソースとして利活用可能なものとしては、保険請求に基づくデータベース（JMDC、MDV 等）、医療機関の電子カルテ（EMR）に基づくデータベース（MID-NET 等）等が挙げられる。これらのデータソースごとの主な特徴を表 2-1 に示す。なお、MID-NET は、国内のいくつかの医療機関が保有するレセプトや EMR データをデータベース化したものである¹¹が、その利活用は医薬品の安全対策や公益性の高い調査・研究に限って認められている状況である。

表 2-1 医薬品開発への利活用の観点からの各データソースの主な特徴

| | 強み | 限界 |
|-----------------|---|---|
| 疾患レジストリ | <ul style="list-style-type: none"> 興味のある対象疾患を特定しやすい 臨床アウトカムが得られる場合がある | <ul style="list-style-type: none"> 二次利用先が限られる 症例数・期間・収集項目は研究に依存する |
| 保険請求に基づくデータベース | <ul style="list-style-type: none"> 大規模 構造化されている | <ul style="list-style-type: none"> 本来の病名ではない保険請求上の病名が含まれる場合がある 臨床アウトカムを得難く、バリデーションが必要な場合もある |
| 電子カルテに基づくデータベース | <ul style="list-style-type: none"> 日常診療を反映した詳細な医療情報 臨床アウトカムが得られる場合がある | <ul style="list-style-type: none"> 非構造化データが多い* |

*がん領域では Flatiron 社が非構造化データを構造化データに変換してアウトカムを含むデータベースを作成し、企業へ提供しているなどの動きがあるものの、アウトカムの評価方法が様々な希少疾病などでは同様の取り組みを行うには課題が多い。

このように、疾患レジストリは、他のデータソースに比べて多様なデータや、実臨床では収集されないデータも含まれている場合があり、医薬品の開発や製造販売後において幅広く活用できるデータソースである。3章以降に疾患レジストリの利活用事例を述べる。

3 疾患レジストリの利活用事例

本章では、臨床開発戦略策定及び臨床試験の立案・実施、承認申請、並びに製造販売後での段階別に利活用事例を整理した。なお、臨床試験の外部対照群としての利用は、開発戦略や試験立案にも関わるが、ここでは承認申請の事例として述べた。

3.1 臨床開発戦略策定及び臨床試験立案・実施段階での利活用

3.1.1 疾患レジストリ利活用事例

疾患レジストリは、市場性調査、臨床試験の実施可能性調査（フィージビリティ調査）、臨床試験への患者リクルートメント、Registry-based randomized clinical trial（RRCT）での利活用など、医薬品の開発戦略策定から臨床試験立案・実施段階での利活用が期待できる。例えば、ターゲットとする疾患の患者数を把握することで、上市した際の売上高等の市場性を予測できる。なお、2018

年の調査¹²では臨床試験のフィージビリティ調査（国内1件、海外1件）、患者リクルートメント（国内7件、海外12件）が報告されている。

臨床試験の患者リクルートメントへの具体的な利活用例として、2020年に日本で承認されたDMD治療薬のビルテプソの医師主導治験では、患者数が少ない希少疾病であるが、神経・筋疾患のレジストリである Remudy を用いて効率的に患者リクルートメントが行われたとの報告がある²。

RRCTとは、患者スクリーニングから臨床試験期間中の評価までの必要な情報を疾患レジストリで収集する試験であり、既存のRCTと比較し、迅速かつ安価な試験実施が可能である。EMAではRRCTに関するドラフトガイドラインが作成されており、2020年末までパブリックコメントが実施されていた¹³。RRCTの具体的な事例として、ST上昇型心筋梗塞患者において経皮的冠動脈形成術前の血栓吸引による死亡抑制効果を検討したTASTE試験では、1症例あたり\$50で実施できており、既存のデザインと比較して劇的に安価だったと報告されている¹⁴。

3.1.2 その他のデータソースとの比較

疾患レジストリ以外のデータベースについても、臨床試験への利活用事例がみられる。例えば、国内ではMDVトライアル株式会社が医療データベースを用いたフィージビリティ調査及び施設選定サービスを行っている¹⁵。海外では、Elligo Health Research社の「Goes Direct」や、Flatiron Health社の「Onco Trials」のように、電子カルテデータを基に臨床試験の適格性基準を満たす可能性が高い患者を主治医や施設のスタッフに示すサービスがある¹⁶。また、各製薬企業では、臨床試験のフィージビリティ調査や市場調査に疾患レジストリ以外のデータベースを利用している¹⁷。しかしながら、このような情報は社内活用に留まることが多く、公開されている事例を確認することが困難なため、本報告書において詳細な事例を示すことはできていない。実際、本タスクフォースメンバーの会社においても、市場調査等への利活用の経験があるものの、情報の公開は行っていなかった。

一般的に、疾患レジストリでは他の保険請求に基づくデータベースよりも臨床試験の登録に関連する項目が収集されている。そのため、患者ごとに臨床試験登録に関する適格性を検討しやすいことが多く、患者リクルートへの利活用に期待ができる。RRCTについても、疾患レジストリでは臨床試験の登録に関連する項目、更にはアウトカムに関連する項目が収集されているため、疾患レジストリが有用と思われる。

臨床試験のフィージビリティ調査においては、疾患レジストリだけでなく他のデータソースの利活用が期待できる。疾患レジストリは、利用までの手続が確立されておらず時間がかかる場合があることなどが懸念されるため、他のデータソースの方がスムーズに調査を進めることができるケースが考えられる。一方、患者数が少ない希少疾病領域や小児を対象とした臨床試験では、他のデータソースの情報量が少ない状況が考えられるため、疾患レジストリの方が有用と思われる。

る。

3.2 承認申請での利活用

3.2.1 疾患レジストリ利活用事例

近年、承認申請を目的とした疾患レジストリの利活用事例がいくつかあがってきている。本章では疾患レジストリから抽出したデータを外部対照群として設定し、臨床試験結果と比較した医薬品の事例としてビルテプソ、医療機器の事例としてカワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステムの概略を以下に記載した。

3.2.1.1 ビルテプソ

ビルテプソ（一般名：ビルトラルセン）は、DMD 患者のジストロフィン産生を回復させることにより、疾患の進行を抑制するとともに疾患状態を改善するアンチセンス核酸薬であり、2020 年 3 月に日本で承認された。

本剤は申請時に、評価資料として国内第 I 相試験、国内第 I/II 相試験並びに海外第 II 相試験成績が提出された。これらのうち、国内の 2 試験は被験薬のみのオープン試験であり、海外第 II 相試験は安全性確認のための 4 週間のプラセボ対照ランダム化二重盲検期とそれに続く 20 週間のオープンラベル期で構成された試験である。本剤の有効性の主要評価項目は、筋生検によるジストロフィンタンパク発現の被験薬投与前後比較で論じられているが、海外第 II 相試験の副次的評価項目である運動機能評価に関しては疾患レジストリから選択した患者集団を外部対照群とした比較が行われた。

疾患レジストリは DMD 患者 440 例のデータ（時間機能検査、筋力検査、アンケートによる機能検査、肺機能検査、生活の質）を含む米国の筋ジストロフィーの臨床試験ネットワークによる縦断的自然歴研究 (CINRG-DNHS : Cooperative International Neuromuscular Research Group - Duchenne Natural History Study) のデータベースが用いられた。本疾患レジストリを使用することは海外第 II 相試験の立案時に計画された。また、疾患レジストリ参加施設の中から治験実施施設を選定することにより機能検査等の評価のばらつきを最小化する工夫がなされていた。

自然歴研究の使用にあたっては、海外第 II 相試験の対象集団との類似性を確保するために、年齢、地域、ステロイドの使用状況及び遺伝子型等に関する選択・除外基準が設定され、これらを満たす患者 65 例（データベース全体の 14.8%）が外部対照群として選択された。この 65 例と海外第 II 相試験の実薬群 16 例を比較した結果、外部対照群に対して実薬群で 10 メートル歩行/走行時間、立ち上がり時間及び 6 分間歩行距離の有意な改善が認められた。

日本の承認審査においては、海外第 II 相試験と外部対照群を比較することの適切性について、海外第 II 相試験と外部対照群のベースラインの類似性、外部対照群の評価手順等によるバイアスの最小化、外部対照群の有効性に影響しうる併用治療等について議論がなされた。これを経て、

最終的に PMDA により「無作為化により比較可能性の担保された集団間での比較ではなく探索的な検討ではあるものの、本剤投与によるジストロフィン発現増加により運動機能が改善する傾向は示唆されている。本剤投与により運動機能に対する有効性は期待できる」とされ、本剤は承認された^{18 19}。

3.2.1.2 カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム^{20 21}

カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム（一般名：大動脈用ステントグラフト）は、ステントグラフトを病変部位まで送達し、規定の径まで自己拡張して血管壁に密着することで動脈瘤内への血流の浸入、圧負荷による破裂を予防し治療する機器である。2012 年 12 月に日本で承認された。

本機器は申請時に国内多施設共同臨床試験の成績が提出された。この臨床試験において、過去の疫学調査データ（レジストリ）をヒストリカルコントロール群とし、本機器の有効性及び安全性を評価している。外科手術が本機器を評価する際の対照群となるが、本機器による治療と外科手術では侵襲性が大きく異なる。そのため、無作為に処置を割り付ける無作為化比較試験の実施は、患者の治験への参加の同意取得が困難になることが予想された。一方、無作為化を実施しない場合は、患者選択にバイアスが生じる可能性が懸念された。これらのことを踏まえ、過去の外科手術成績に関するレジストリから選択した対照群との比較が行われた。レジストリは、日本成人心臓血管手術データベース（JCVSD：Japan Adult Cardiovascular Surgery Database）に登録されたデータが利用された。JCVSD は、2000 年に日本心臓血管外科学会及び日本胸部外科学会により構築されたデータベースである。米国胸部外科学会データベースとほぼ同じ項目を全国の参加施設から収集し、中央施設にて統計解析を行っている。

外部対照群としての使用にあたっては、臨床試験の患者集団との類似性を確保し、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排除するように考慮した試験デザインとしている。具体的には、臨床試験と同じ選択基準及び除外基準を設定し、臨床試験の実施施設、大動脈瘤の位置、傾向スコア（propensity score）を用いて、本機器群と 1:1 マッチングになるように外部対照群の患者を選択している。

承認審査においては、外部対照群との比較について、本来は外科手術群を対照群として設定した無作為化比較試験で評価すべきと考えるものの、日本における実施の困難さや非無作為化臨床試験でのバイアス及び評価の困難さを踏まえると、本機器を留置した同一施設における外科手術データを用いた今回の比較方法及び結果は機構により受け入れ可能とされ、本機器は承認された。

3.2.2 その他のデータソースとの比較

疾患レジストリを外部対照群として利用した承認申請の事例では、疾患レジストリ集団の一般化可能性、臨床試験群との比較可能性、事前計画の有無が承認申請データとしての受け入れの際

の論点になっている。

例えば、3.2.1 章で示した疾患レジストリを用いた事例における比較可能性の検討では、外部対照集団とのベースラインデータの比較や傾向スコアマッチングなどを用いて臨床試験の薬剤群（又は機器群）との類似性を考慮している。

RWD による外部対照群としての利活用は、設定の適切性の説明が重要になる。全ての疾患レジストリが臨床試験の薬剤群との比較可能性を評価するための十分な項目を収集しているとは限らないものの、疾患レジストリは疾患特有の情報を有している特徴がある。一方、保険請求や EMR などをソースとした疾患レジストリ以外のデータベースでは、臨床試験との比較可能性を評価するための情報が不足している懸念がある。例えば、Electronic Health Record (EHR) に基づくデータベースから外部対照群を設定して ROS1 陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌への効果を検討したロズリトレク（2020 年 2 月承認）では、PMDA より被験者背景の偏りが懸念される上、本疾患における重要な予後因子の情報がデータベースでは欠測のため、傾向スコアの調整に限界があるとの見解を受けている²²。

また、疾患レジストリの強みは、他のデータソースでは得られない疾患特異的な臨床アウトカム等が得られる点である。3.2.1 章に示したビルテプソの事例のような評価指標（10 メートル歩行/走行時間、立ち上がり時間及び 6 分間歩行距離）は、疾患レジストリ特有の情報であると考えられる。

3.2.1 章に示した外部対照群を設定した臨床試験の事例において、RWD のうち疾患レジストリが選択された理由を申請資料及び審査報告書から確認することはできなかった。しかしながら、比較可能性や臨床アウトカムの有無を踏まえると疾患レジストリが適していたため、選択されたものと思われる。

3.3 製造販売後での利活用

「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」（GPSP 省令）の一部改正が 2018 年 4 月に施行され、新たに製造販売後データベース調査が規定された。この「データベース」には、①病院情報由来のデータ（電子カルテや DPC データ等）、②診療報酬や調剤診療報酬明細書（健康保険組合レセプトデータ等）、③疾患登録データ（疾患レジストリ）等が含まれる。本章では、まず、日本における製造販売後の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験における疾患レジストリの利活用事例を紹介する。また、再生医療等製品における疾患レジストリの立ち上げ事例についても紹介する。最後の項で、その他のデータソースとの利活用のされ方の違いについて考察する。

3.3.1 疾患レジストリ利活用事例

3.3.1.1 ビルテプソ

ビルテプソ（一般名：ビルトラルセン）は DMD を対象として 2020 年 3 月に承認された。承認

条件として、本剤の有効性及び安全性の確認を目的とした国内レジストリを用いた調査の実施が義務付けられた。2021年3月現在最新であるビルテプソに係るRMP(2020年5月変更)²³において、追加の医薬品安全性監視活動としてDMDの疾患レジストリであるRemudyを用いた調査が計画されている。当該RMPによれば、対象疾患の推定患者数が非常に少数のため目標症例数を設定せず、症例登録期間に登録された全症例を対象としている。初回の研究期間としては、倫理審査委員会承認後5年間としている。観察・検査スケジュールとしては、ベースラインから6ヵ月ごとに、患者背景、臨床経過、身体所見などの情報を収集する。なお、本疾患レジストリデータの二次利用により、今後承認される医薬品、医療機器、再生医療等製品の使用実態下における長期使用時の有効性、安全性を検討すること、及び研究期間の延長手続きを行った上でのデータ収集も可能とされている。

3.3.1.2 キムリア

キメラ抗原受容体T細胞(CAR-T細胞)療法「キムリア点滴静注」(一般名:チサゲンレクルユーセル)は、再発又は難治性のCD19陽性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病(B-ALL)及び再発又は難治性のCD19陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象として、2019年3月に承認取得となった再生医療等製品である。承認条件として、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査が義務付けられた²⁴。2021年3月現在キムリアに関する製造販売後データベース調査として、B-ALL及びDLBCLを対象とした、安全性及び有効性等の情報を収集するための長期追跡調査が計画されている。データベースとしてCenter for International Blood & Marrow Transplant Research(CIBMTR)が保有する造血細胞移植及び細胞治療アウトカムデータ収集のためのレジストリであるFormsNETの利用が予定されている。FormsNetに蓄積されるデータのうち、本調査の対象集団に該当するデータを、日本造血細胞移植データセンターを經由して製造販売業者が入手する計画となっている。なお、本剤は2018年に欧州においても承認されており、欧州造血細胞移植学会(EBMT*)は製造販売元であるノバルティスファーマと協力して、CAR-T治療の長期アウトカムに関する研究を行うと発表した²⁵。EBMTは細胞治療のためのEBMTレジストリを用いてキムリアで治療された患者の長期安全性と有効性データを収集する。この協力によって、キムリア使用によるRWDの収集が可能となり、キムリアにて治療を受けている患者のいる欧州の全施設において、EBMTレジストリデータベースであるProMISeに登録するよう促される。

*EBMTは1974年に設立された非営利の科学的団体である。生命を脅かす血液がんの克服や患者の命を守るために貢献する。4,000以上の医師、看護師、科学者そして他の専門家が所属し、造血幹細胞移植及び細胞治療の研究に関して、連携・協力が行われている。EBMT患者レジストリは1970年代の初めに設立され、ヨーロッパにおける造血幹細胞移植及び細胞治療に関する大規模な

データソースである。

3.3.1.3 アクテムラ

アクテムラ（一般名：トシリズマブ）の「腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群（CRS）」に対する効能効果の追加は 2019 年 3 月に承認された。2021 年 3 月現在最新であるアクテムラに係る医薬品リスク管理計画書（RMP）（2020 年 12 月変更）²⁶において、有効性に関する調査・試験として「CRS を発現した患者を対象とした製造販売後データベース調査」が計画されている。本調査の目的は、使用実態下で腫瘍特異的 T 細胞輸注後に CRS を発現した B 細胞性悪性腫瘍患者において、アクテムラ治療前の患者背景及び治療後の CRS 改善状況を確認することである。データベースはキムリアと同様に FormsNet の利用が予定されている。データ期間としては本剤の CRS に対する承認日以降 3 年 6 ヶ月までとされており、追跡期間に関しては検討中とされている。アウトカム定義に用いるデータ項目としては、CRS の回復の有無、初回の CRS 診断日、CRS の回復日などが予定されている。

3.3.1.4 テムセル

テムセル HS 注（一般名：ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞）は、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病を対象として 2015 年 9 月に承認取得された日本で最初の再生医療等製品である。承認条件として、再審査期間中は本製品を使用する症例全例を対象とした使用成績調査を実施することが義務付けられた²⁷。使用成績調査のデータ収集において、日本造血細胞移植データセンター及び日本造血細胞移植学会が実施する造血細胞移植と細胞治療のレジストリである Transplant Registry Unified Management Program（TRUMP）を用いている²⁸。TRUMP には、1980 年代から収集されてきた造血幹細胞移植アウトカム情報が一元化・電子化を経て登録されており、造血幹細胞移植アウトカムデータを用いた様々な登録研究がなされている。

3.3.2 その他のデータソースとの比較

国内外の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験における疾患レジストリ利活用の事例に関して紹介したが、病院情報由来のデータや診療報酬請求データと疾患レジストリの活用のされ方の違いについて考察を行った。RMP においては、安全性監視活動として、自発報告等が該当する通常の安全性監視活動と、市販直後調査や GPSP 省令上の各調査・試験が該当する追加の安全性監視活動が規定されている。そのうち 2019 年 1 月 1 日より 2020 年 7 月 31 日の間に公開された RMP に記載のある製造販売後データベース調査について表 3.3.2-1 に示した（株式会社 CAC クロアの提供する製造販売後データベース調査を実施する製品一覧²⁹より抽出し、一部改変）。なお、利用するデータソースが検討中となっている製造販売後データベース調査は集計対象から除外した。

表 3.3.2-1 製造販売後データベース調査を実施する製品一覧

| 製品名 | 承認取得者 | 効果又は効能 | データベース |
|--------------------|--------------|---|---------------------|
| アクテムラ | 中外製薬 | 関節リウマチ | FormsNet (レジストリ) |
| イベニティ | アムジェン | 骨粗鬆症 | MID-NET |
| インフリキシマブ BS「ファイザー」 | ファイザー | 関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎 | MDV |
| スーグラ | アステラス製薬 | 2型糖尿病、1型糖尿病 | MDV/JMDC |
| スマイラフ | アステラス製薬 | 関節リウマチ | MDV |
| ソリクア | サノフィ | インスリン療法が適応となる2型糖尿病 | 計画中/MDV |
| ゾルトファイ | ノボノルディスクファーマ | インスリン療法が適応となる2型糖尿病 | MDV |
| テセントリク | 中外製薬 | 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 | MDV/MID-NET |
| テリルジー | グラクソ・スミスクライン | 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解 | MDV |
| ビルテプソ | 日本新薬 | エクソン53スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー | Remudy (レジストリ) |
| フィアスプ | ノボノルディスクファーマ | インスリン療法が適応となる糖尿病 | MDV |
| フィコンパ | エーザイ | てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） | RWD |
| ベバシズマブ BS「ファイザー」 | ファイザー | ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ・扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | MDV |
| ベバシズマブ BS「第一三共」 | 第一三共 | ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ・扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 | MDV |
| ポートルーザ | 日本化薬 | 扁平上皮非小細胞肺癌 | MDV |
| ミネプロ | 第一三共 | 高血圧症 | MDV、MID-NET |
| ユリス | 富士薬品 | 痛風、高尿酸血症 | MID-NET |
| リツキシマブ BS「ファイザー」 | ファイザー | ・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 | MDV |
| ルムジェブ | 日本イーライリリー | インスリン療法が適応となる糖尿病 | MDV |
| ロケルマ | アストラゼネカ | 高カリウム血症 | MID-NET/MDV |

MID-NET: Medical Information Database Network, MDV: Medical Data Vision, RWD: Real World Data

表 3.3.2-1 に示した通り、新医薬品及びバイオ後続品において、製造販売後データベース調査に利用予定のデータベースとしては、MDVが15件、MID-NETが5件存在し、それらの多くは比較

対照群が設定されている調査であった。また、疾患レジストリを用いた計画として CIBMTR が保有する FormsNet を用いた調査及び Remudy を用いた調査の計 2 件存在した。2020 年 7 月 31 日に「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」が策定され、製造販売後データベース調査を実施する場合、調査目的によって程度は異なるものの、発現割合や発現率などの効果指標を適切に算出するためには、アウトカムの発現を正確に特定することが重要であるとされている。今回調査を行った範囲では、臨床検査値によるアウトカム定義以外では、傷病名、薬剤処方などを複数組み合わせたアウトカム定義を検討している調査が多かった。また、アウトカム定義の詳細は、バリデーション研究を踏まえて検討するとされている調査や承認後の疫学相談を踏まえた上で検討するとされている調査も存在した。

疾患レジストリを製造販売後データベース調査に利用する場合には、疾患レジストリで収集するアウトカム自体が真のケースと見なされ、バリデーションが不要となることが通常と考えられる。前述のアウトカムバリデーションの基本的考え方でもレセプトや電子カルテ等から定義するアウトカムのバリデーションの際の真のケースとして疾患レジストリが挙げられている。また、症例集積性という観点では、学会などの協力のもとで全例調査に利用することも一部の疾患レジストリでは可能である。一方、疾患レジストリで収集されるデータは疾患特異的な情報が中心となるため、比較対照群を構築するために必要な薬剤等に関する情報が含まれていない可能性もある。そのため、利活用の目的に応じて、データソースを選択する必要があると考えられた。

3.4 疾患レジストリ利活用の有用性と課題

3.4.1 疾患レジストリを利活用する際の強み・課題

3.1 章～3.3 章を踏まえ、他のデータソースを利用する際に比べ、疾患レジストリを医薬品開発において利用する際の強みと課題を以下の表 3.4.1-1 にまとめた。

表 3.4.1-1 疾患レジストリを医薬品開発において利活用することの強みと課題

| 強み | 課題 |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常診療で収集しないアウトカム評価が含まれている ・ 利用目的に応じた、データ項目の収集、信頼性保証のレベルを設定可能 ・ 疾患レジストリに格納されたデータと病院における EMR データを紐づけることができる場合がある ・ 利活用の環境整備が国主導で行われている (ex. 相談枠の設置、PMDA がガイダンスを作成中、CIN 構想) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 利用料が不明瞭もしくは高額となる可能性がある、データの授受に関する手順の整備が必要など、利用ハードルが高い ・ 疾患特異的なデータソースであること、各疾患レジストリの保有団体が異なるため、アウトカムの評価間隔などの統一が難しく、疾患網羅的なデータベース研究ができない ・ 人種、地域、データ収集の時期がそれぞれの疾患レジストリごとに異なるため、グローバル開発への利活用に Limitation が存在する ・ 疾患レジストリの長期運営が困難な場合がある |

3.4.2 疾患レジストリはどのような場面で有益であるか

表 3.4.1-1 に示したとおり、疾患レジストリの利用ハードルが高いこと、疾患レジストリデータが収集する項目は疾患特異的であり、人種、地域、データ収集時期が限定されること等に留意して、利活用方法を検討すべきである。つまり、開発初期の構想段階における自然歴や薬歴の調査、市場性調査、臨床試験デザインを検討する上での情報収集等の補足的なデータとして利用することは、それに掛けるコストが大きい割に得られるベネフィットが少ない可能性があり、好ましくないと考えられる。

一方で、疾患レジストリは利活用目的に応じたデータ項目を収集でき、それぞれの項目に応じて Source Data Verification (SDV) を実施するかどうか等、信頼性担保のレベルを設定できることもある。そのため、一般的なデータソースからはアウトカム評価ができない疾患を対象とする場合、承認申請時の対照群の生成や RRCT などハイレベルな信頼性担保が求められる場面において、疾患レジストリは最も有益であると考えられる。また、患者数が少なく、詳細なデータを確認する必要がある希少疾病領域や、小児領域等での利活用が期待される。更に、人種差や治療環境の違いで国際共同治験が難しい場合、症例数を絞って薬剤を評価する場合、予防薬のように大規模かつ長期のフォローが必要な場合には疾患レジストリの利活用が適すると考えられる。

また、疾患レジストリデータは一次データとして医療機関の情報を含むことが多いため、臨床研究の対象患者が存在する地域、病院の規模などを考察し、施設選定やリクルートスピードの考

察に利活用することも可能である。場合によっては、レジストリ側から対象患者へ働きかけることも可能であり、治験へのリクルートに利活用できる可能性もある。また、製造販売後調査において、学会などの協力を前提としてではあるが、全例調査に利用できる場合があることや、アウトカム定義が不要であることも利点である。

上記のとおり、疾患レジストリの利活用が有益である場面を考察したが、Remudyのように医薬品開発のあらゆる場面で利用可能な場合もある。Remudyは希少疾患であるDMDを対象としていることだけでなく、医薬品の各開発段階を念頭に、疾患や信頼性保証レベルに応じた階層構造を取っているということも理由の一つと考えられる。

3.4.3 疾患レジストリに製薬企業が期待すること

疾患レジストリデータの医薬品開発の各段階における利活用については、PMDAから承認申請等に利活用する場合のガイダンス等が既に発出されており、利活用する際の環境整備が進められている。疾患レジストリは豊富な背景情報やアウトカムに関する情報を含む場合が多いことから、承認申請データとしての利活用をはじめ、医薬品開発の様々な場面で利活用可能となることに対する期待は大きい。一方で、承認申請時など、高い信頼性担保が求められる場合には、治験と同等の品質保証を求められる等、まだまだ利活用のハードルは高い。

疾患レジストリデータに含まれる情報は貴重な医療資源であることから、上記の承認申請時以外にも、医薬品開発に幅広く利活用できる状況が望ましい。幅広い利活用が進むことで、コスト面等から疾患レジストリの利活用ハードルが下がることが想定され、更に利活用が進むといった好循環が生まれる可能性もある。そのためにも、まずは、疾患レジストリ保有者側からできるだけ多くの情報が開示されていることが望ましいと考える。製薬企業が疾患レジストリデータを利活用する際には、データの内容、そこから得られるメリットを判断する必要があるからである。特に、疾患レジストリデータに求めているのは、疾患レジストリにしかない詳細なデータ、データの豊富さ、追跡性、信頼性である。そして、利用料も非常に重要な情報である。

また、疾患レジストリは従来、大学などの研究機関が立ち上げる場合がほとんどであったが、近年では、製薬企業が製造販売後調査のために疾患レジストリを立ち上げたり、患者自らが立ち上げ又は立ち上げに参画するような疾患レジストリも存在する。様々な母体で疾患レジストリが運用されることで、疾患レジストリの利活用の幅は更に広がっていくだろう。特に、患者参画型の疾患レジストリに関しては、患者中心（Patient-centered）やPPIの観点からも重要な動きと考えられるため、詳細を調査し、4章に記載した。

4 患者参画型の疾患レジストリ

4.1 患者参画型の疾患レジストリとは？

近年、Patient centricityの考え方が浸透してきているが、疾患レジストリにおいても患者やその

家族の関わりが強い患者参画型疾患レジストリという言葉が聞かれるようになってきた。患者参画型の疾患レジストリは、Patient-powered registry (PPR) の主旨を解釈して日本語訳したもののだが、同様の用語として「patient-generated registry」「patient-run registry」「participant-controlled registry」などが使われている。患者参画型の疾患レジストリの定義も統一されているわけではなく、患者やその家族によって設立され運営管理されている疾患レジストリのみを指す場合(狭義)もあれば、所有関係や利害関係によらず患者やその家族がステークホルダーの一員として疾患レジストリの運営や意思決定などに関わり主体的に参画していれば患者参画型疾患レジストリと呼ぶ場合(広義)もある。本報告書では後者の定義を採用した。

患者参画型の疾患レジストリという形態が生まれてきた背景には、従来の研究者主導による疾患レジストリでは患者やその家族が本当に必要とする情報(症状の経過や予後、治療の選択など)に焦点が当たっていないことがしばしばみられた。これを踏まえ、患者自らが疾患の当事者として疾患レジストリの設立や運営にも貢献しようという動きが出てきた³⁰。昨今の患者参画型医療や患者中心医療に通じる動きである。このような動向は権利と市民参画の意識が高く公的医療保険が十分でない米国で特に盛んである。患者参画型の疾患レジストリとして確認できた最も歴史のあるものは、米国のハンチントン病の患者家族が1968年に設立した Hereditary Disease Foundation による疾患レジストリである³¹。このように疾患レジストリの設立段階から患者やその家族が主導する場合もあるが、疾患レジストリに対する患者やその家族の貢献の仕方は様々である。

患者参画ならではの特に重要な貢献は、患者当事者の視点から適切なクリニカルクエスチョンを設定し、調査によって得られる結果が患者当事者にとって意義のあるものとなることである。また、FDA の patient-focused drug development のガイダンスでも、” patient experience data” として疾患レジストリが挙げられているが³²、患者参画型のレジストリであれば、患者視点を反映した臨床アウトカム指標やツールの開発、患者の選好調査などにおいて、強みを活かせると考えられる。疾患レジストリに参加している患者から一般の患者に対する疾患レジストリへの参加促進や臨床試験の紹介(マッチング)も患者参画による重要な貢献である。更に、患者参画によって患者が直面している臨床的課題(患者の声、困りごと)を基礎研究にフィードバックすること(Bed to Bench)にも繋がるものと考えられる。このように患者参画型疾患レジストリは、患者やその家族あるいは介護者を、疾患レジストリの間接的な利用者としての受け身的な存在から、アドバイザーや協力者などの補助的役割を超えた主体的なレジストリ研究者のような存在にしようともいえる。

海外における患者参画型疾患レジストリのうち、代表的なものを4.2章に示した。国内については患者参画型疾患レジストリと明確に判断できるものは見つからなかったが、患者参画に繋がり得ると思われた動向について4.3章に示した。また、今回調査した患者参画型の疾患レジストリの一覧を付録に示した。

4.2 海外における患者参画型の疾患レジストリ

4.2.1 The Duchenne Registry³³

The Duchenne Registry（旧 DuchenneConnect）は、DMD 患者のデータを収集する疾患レジストリで、Parent Project Muscular Dystrophy（PPMD）によって 1983 年に米国で構築された。PPMD は、1994 年に看護師であった Pat Furlong、DMD 患者の両親、祖父母により設立された組織で、Pat Furlong 自身も DMD の息子を持っている。PPMD のミッションは DMD を早く終焉させることであり、治療薬の研究開発促進、疾患の啓蒙活動などを行っている。

The Duchenne Registry に登録されているデータは研究者及び企業の閲覧が可能で、患者リクルートメントや臨床試験のデザイン検討時に利活用することができる。2018 年 11 月時点で 4,723 人が登録されており、60 の臨床試験の患者リクルートメントに利活用されている。

4.2.2 Patientslikeme³⁴

Patientslikeme は、米国の患者同士の医療情報共有コミュニティサイトであり、患者や周囲の人々による体験の共有が行われている。マサチューセッツ工科大卒の筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者の家族が設立したもので、医療情報の共有以外にも ALS 患者に対する疾患レジストリ構築のためのデータ収集ツールとしての利用や、実施中の臨床試験情報を掲載することで患者リクルートメントに利活用されている。データ収集に関しては、疾患関連の情報を全て共有できるように、使いやすく臨床的にも妥当性が確認された管理ツールを利用している。パーキンソン病では、5 段階の顔で気分を登録するという入力画面になっている。参加者は、日々の検査値などの自分の情報を入力することで病状を管理でき、集積されたデータは研究者に共有できる³⁵。

Business 2.0 Magazine が選んだ「世界を変える 15 社」に選出（2007 年 7 月）され、Ars Electronic Website の「community」カテゴリーで最高技術賞を受賞（2008 年 9 月）、FierceHealth IT で健康 IT 分野の最高イノベティブ賞を受賞（2007 年 4 月）するなど、高い評価を受けている。

4.2.3 The GIST Patient Registry³⁶

The GIST Patient Registry は、消化管間質腫瘍（GIST）のデータを収集する疾患レジストリで、The Life Raft Group（LRG）によって構築された。LRG は初期の Gleevec の臨床試験に参加した少数の GIST 患者がオンラインで経験を共有し始めたことを契機として活動を開始し、2002 年 6 月に正式に法人化された組織である。LRG の使命は、患者主導型の研究、教育とエンパワーメント、及びグローバルな支援活動を通じて、GIST とともに生きる人々の生存と生活の質を向上させることと謳っている。

The GIST Patient Registry は患者から報告されたデータのみに基づいており、長期にわたって、また施設の境界を越えて患者を追跡することができる。収集したデータは、患者の疾患に対する

意思決定及び治療選択に関する患者教育、GIST の自然歴や治療転帰の理解及び Real World Evidence (RWE) 取得のための研究などに利活用されている。

4.3 日本における患者参画型の疾患レジストリに関連する動向

4.3.1 アトピヨ³⁷

アトピヨは、元アトピー患者のプログラマーが開発した「アトピー見える化アプリ」である。アトピーを発症し悩んでいる患者が、①症状を自分でコントロールし、②お互いの情報を交換し合う場となることで、早期回復のサポートになることを目指している。患者自身が手、顔、食事及び薬の写真を撮り記録することにより、治療経過が確認できる。また、患者は、他の患者の投稿された写真を閲覧しコメントを投稿することで、患者同士で交流することも可能となっている。

4.3.2 一般社団法人 PeDAL (ペダル)³⁸

PeDAL は、患者自身が感じている悩みや患者が抱える困難について、少しでも解決するための研究推進を目的として、自身が患者である医師によって設立された、患者によって運営される研究団体である。研究は、患者が自身の病状を記録し、患者同士が共有するデジタルコミュニティを通じて形成される患者記録型のデータベースを利活用して実施される。また、「研究のための研究」に終わらせることなく、研究結果を迅速に患者や医療現場へ届け、科学的根拠のある情報を政策に還元することを目的としている。具体的には、患者のデジタルコミュニティを運営し、患者が自身の行動、症状や QOL、検査結果や治療などを記録する。希望する患者には上記の情報を医療者と共有できるプラットフォームを提供しており、自身の病状と他の患者のサマリーデータを対比することもできる。また、ウェブサイトで患者が記録する生活や病状の記録からデータベースを構築し、患者が提起したクリニカルクエスチョンを解決するための研究に利活用している。

4.3.3 医療開発基盤研究所³⁹

医療開発基盤研究所は、医薬品の開発と適正使用への理解を患者及び患者団体、患者支援団体、一般市民及び産官学と共有し、エビデンスと価値観に基づく医療評価を推進する事業を行うことを目的として 2020 年 6 月に発足した。社会を変えるための科学研究や成果の適用には市民が研究に歩み寄り、公共の課題に関わる必要があるという考えのもと、医薬品の開発と適正使用についての理解を普及啓発するための教育研修事業、医療データの基盤構築と解析を推進する事業、医薬品開発や医療評価のオンライン化を推進する事業等を行っている。

医療開発基盤研究所は、事業の一つとして、患者・市民と企業・アカデミアが医薬品の開発から承認後の処方に至るまでのプロセスについて共通の理解を持つために、体系的な学習コースを提供している。今後、業界・アカデミアのための治験改革に関するものやオンデマンドの調査研究コンサルティングといった事業を開始する予定となっている。

4.4 患者参画型の疾患レジストリの今後の展望

患者参画型の疾患レジストリの概念及び海外における患者参画型の疾患レジストリについて、概略を述べてきた。また、日本では患者参画型の疾患レジストリはまだないため、患者参画型の疾患レジストリに繋がると考えられる動向を紹介した。この章ではこれらを踏まえ、患者参画型の疾患レジストリの今後の展望を考察する。

海外の患者参画型の疾患レジストリは、患者リクルートメントや臨床試験のデザイン構築、RWE創出のために利活用されていた。日本においては、数はまだ少ないと思われるがアトピオのように、患者同士のデータ共有・情報交換の動きが出てきている。また、PeDALは、患者が提起したクリニカルクエストに対する研究に、蓄積したデータを利活用していた。こうした動きは、海外の患者参画型疾患レジストリのように、いずれ患者と臨床試験のマッチング、臨床試験デザインの検討への貢献、RWE創出、などの医薬品開発にも繋がると思われる。

疾患レジストリに患者の視点を入れることは、患者の疾患や治療への理解が進み、長期追跡性の向上などに寄与すると考えられる。また、当事者目線での適切なクリニカルクエストの設定、臨床アウトカム指標の開発なども想定される。一方で、患者の理解が進まない中で、患者が自身の行動、症状、QOL、検査結果及び治療を自ら入力する場合には、注意が必要である。例えば、患者が疾患レジストリの意義や価値について懐疑的な状態であれば、自ら入力するデータは誤入力や欠測が多くなる可能性がある。また、途中でモチベーションが低下して、中止・脱落となる可能性も高い。取得するデータの意味や価値、疾患レジストリ構築の意義を理解した上で疾患レジストリに参加してもらうのが重要と思われる。

海外と日本の違いを語る上では、患者教育や患者参画に関する歴史の違いが大きい。欧州では2012年から2017年にかけて Innovative Medicines Initiative (IMI) の資金提供のもと設立された The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI) が患者教育・認定を行っている。米国では2010年の患者保護法 (Patient Protection and Affordable Care Act) を受けて設立された非営利団体である Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) が、患者や市民に健康や医療の情報を提供し、効果比較研究 (Comparative Effectiveness Research) による意思決定を行う支援をしている。また、米国の Patient Advocacy Group (患者擁護団体) は、患者参画型の医療提供体制によって医療の質を高めようとの試みを行っている。このように、様々な主体が Patient and Public Involvement (PPI) に取り組み、社会全体の流れを作っており、患者参画型の疾患レジストリもこのような背景の中で発展してきていると思われる。国内では PPI の重要性は以前から認識されていたが、最近、海外を参考にしつつ、様々な患者教育や患者参画に関する取り組みが始まってきている。特に医療開発基盤研究所では、主に患者・市民向けの体系的な人材育成 (PE エキスパート学習コース) の場を設置した。この取り組みを始めとした種々の取り組みにより、患者のリテラシーが上がり、近い将来、多くの患者参画型の疾患レジストリが構築され、その中からは、

医薬品開発にも利活用可能な疾患レジストリを構築できる患者エキスパートが現れると期待される。

5 おわりに

本報告書では、疾患レジストリとその他のデータソースとの比較を通じて、疾患レジストリデータをどのように医薬品開発及び製造販売後に活かせるかについて述べた。現状、疾患レジストリは承認申請時などで有益と考えられるが、利活用の幅がより広がることで、医薬品開発の初期段階への活用も期待される。また、患者参画型の疾患レジストリに関しては、欧米で先鋭的な活動がなされており、国内でも同様の動きが認められる。様々な形の疾患レジストリが整備されることで利活用できる RWD が広がり、更にその質が上がることで臨床開発のあり方が変わるだろう。また、疾患レジストリに主体的に参加するステークホルダーが増えることで、臨床評価部会の 2019 年度タスクフォース 1 報告書にて考察した「疾患レジストリのエコシステム」⁶の醸成に繋がる可能性もある。そうなれば、医薬品や、それにまつわる情報をより早く、より正確に、そしてよりコストを抑えた上で患者へ提供できるようになる。そのような未来を見据え、意見を発信し続けていきたい。

参考文献

- 1) Clinical Innovation Network ホームページ. [<https://cinc.ncgm.go.jp/?p=58>] (accessed March 2021)
- 2) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター. デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬 (NS-065/NCNP-01、ビルトラルセン) の製造販売承認について. [<https://www.ncnp.go.jp/topics/2020/20200327.html>] (accessed March 2021)
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ホームページ (医薬品・医薬部外品の相談業務について) [<https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0017.html>] (accessed March 2021)
- 4) 厚生労働省. 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. [<https://www.pmda.go.jp/files/000239817.pdf>] (accessed March 2021)
- 5) 厚生労働省. 「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. [<https://www.pmda.go.jp/files/000240142.pdf>] (accessed April 2021)
- 6) 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. 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～. (2020.6) [http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/registry_ecosystem.pdf] (accessed March 2021)
- 7) Clinical Innovation Network. レジストリ作成と運用の手引き. [https://cinc.ncgm.go.jp/?page_id=540] (accessed March 2021)
- 8) レジストリ利活用マッチングサイト. ホームページ. [https://www.seedplanning.co.jp/-/registry_matching/] (/)(accessed March 2021)
- 9) European Medicines Agency. Use of patient disease registries for regulatory purpose - methodological and operational considerations. [<https://www.segicb.org/ema-consultation-discussion-paper-use-of-patient-disease-registries-for-regulatory-purposes-methodological-and-operational-considerations/>] (accessed March 2021)
- 10) European Medical Agency. The EMA Patient Registries Initiative. [https://ellock.org/wpcontent/uploads/2019/02/Saturday02_KRUZ.pdf] (accessed March 2021)
- 11) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ホームページ (MID-NET (Medical Information Database Network)) [<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>] (accessed March 2021)

-
- 12) 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. 医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望. (2019.6).
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/disease_registry_analysis.pdf]
(accessed March 2021)
 - 13) Guideline on registry-based studies - launch of public consultation.
[<https://www.ema.europa.eu/en/news/guideline-registry-based-studies-launch-public-consultation>]
(accessed March 2021)
 - 14) Lauer MS, D'Agostino RB. The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?. N Engl J Med. 2013; 369: 1579-81.
 - 15) MDV トライアル株式会社. ホームページ. [<https://www.mdv-trial.co.jp/>](accessed March 2021)
 - 16) 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 2. 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. (2019.4)
[<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd2.pdf>] (accessed March 2021)
 - 17) 前田章太郎, 東郷 香苗, 石黒 武蔵, 井上 貴之, 坂本 武彦, ほか. 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): 167-75.
 - 18) ビルテプソ点滴静注 250 mg 審査報告書.
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/530263000_30200AMX00428_A100_1.pdf]
(accessed March 2021)
 - 19) ビルテプソ点滴静注 250 mg 申請資料.
[<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200408002/index.html>] (accessed March 2021)
 - 20) カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム審査報告書.
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300001/200162000_22400BZX00516000_A100_2.pdf] (accessed March 2021)
 - 21) カワスミ Najuta 胸部ステントグラフトシステム申請資料.
[https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2013/M201300001/index.html] (accessed March 2021)
 - 22) ロズリートレクカプセル 100 mg、200 mg 審査報告書.
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200225007/450045000_30100AMX00015_A100_1.pdf]
(accessed March 2021)
 - 23) ビルテプソ点滴静注 250 mg に係る医薬品リスク管理計画書.
[<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html> (※PMDA の検索ページ)] (accessed March 2021)
 - 24) キムリア点滴静注審査報告書
[https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190423001/300242000_23100FZX0000200_A100_1.pdf.pdf] (accessed March 2021)
 - 25) European Society for Blood and Marrow Transplantation. Press release. EBMT to track long-term outcome data for Kymriah®. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-02/Press%20Release_EBMT%20Novartis_FINAL.pdf] (accessed March 2021)
 - 26) アクテムラ点滴静注用 80 mg、200 mg、400 mg に係る医薬品リスク管理計画書.
[<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html> (※PMDA の検索ページ)] (accessed March 2021)
 - 27) テムセル HS 注審査報告書
[https://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2015/R20151009001/530210000_22700FZX00001_A100_4.pdf] (accessed March 2021)
 - 28) 熱田. 造血細胞移植一元管理登録と登録研究. 日本造血細胞移植学会雑誌. 2013;2:49-55.
 - 29) 株式会社 CAC クロア. ホームページ (RMP 一覧更新情報) .
[<https://www.croit.com/service/ermp/>] (accessed March 2021)
 - 30) Workman TA. Engaging Patients in Information Sharing and Data Collection: The Role of Patient-Powered Registries and Research Networks. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK164513/>] (accessed March 2021)
 - 31) Hereditary Disease Foundation. ホームページ. [<https://www.hdfoundation.org/>] (accessed March 2021)

-
- 32) U.S. Food & Drug Administration. Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input. [<https://www.fda.gov/media/139088/download>] (accessed March 2021)
 - 33) The Duchenne Registry. ホームページ. [<https://www.duchenneregistry.org/>] (accessed March 2021)
 - 34) Patientslikeme. ホームページ. [<https://www.patientslikeme.com/>] (accessed March 2021)
 - 35) 日本メディカルライター協会. ホームページ. [<http://www.jmca-npo.org/link/201102.html>] (accessed March 2021)
 - 36) The Life Raft Group. The GIST Patient Registry. ホームページ. [<https://liferaftgroup.org/patient-registry/>] (accessed March 2021)
 - 37) アトピヨ. ホームページ. [<https://www.atopiyo.com/>] (accessed March 2021)
 - 38) PeDAL. ホームページ. [<https://www.pedal.or.jp/>] (accessed March 2021)
 - 39) 医療開発基盤研究所. ホームページ. [<https://ji4pe.tokyo/index.html#aboutus>] (accessed March 2021)

付録：患者参画型の疾患レジストリー一覧

| 国 | 疾患レジストリ名称 | 疾患 | 設立年 | 設立者 | 設立の背景・目的等 | URL |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|------|---|---|---|
| 米 | The Duchenne Registry | 複合（遺伝性疾患、希少疾患） | 1983 | 患者 | 最古の患者参画型の疾患レジストリであり、その目的は、患者（家族）に対する検査や遺伝カウンセリング、地域の病院や臨床研究等へのアクセスの提供、疾患研究や治療法開発への貢献等である。 | www.duchenneconnect.org |
| 米 | Genetic Alliance Registry and BioBank | 複合 | 1986 | 患者 | 遺伝子研究を推進するため、新生児スクリーニング等を実施している。また、PCORnet（PCORIの下部組織）と連携し、ゲノムデータ解析やレポジトリ測定等を実施している。 | www.biobank.org |
| 米 | The GIST Patient Registry | 消化管間質腫瘍 | 2002 | 患者支援団体 | 初期のGleevecの臨床試験に参加した少数のGIST患者がオンラインで経験を共有し始めたことを契機として活動を開始し、消化管間質腫瘍のデータを収集している。 | https://liferaftgroup.org/patient-registry/ |
| 米 | PatientsLikeMe | 複合 | 2004 | 企業（CommerceNet、Omidyar Network、米 Collaborative Growth & Seed LLC、Invus, LP） | 患者同士の関係構築を目的とする。全般改善度等を収集している。 | https://www.patientslikeme.com/ |
| 米 | PSC Partners Seeking a Cure | Primary Sclerosing Cholangitis (PCS) | 2005 | 患者支援団体 | PCSの研究推進、疫学調査を目的とする。 | https://pscpartners.org/about/participate/patient-registry.html |

| 国 | 疾患レジストリ名称 | 疾患 | 設立年 | 設立者 | 設立の背景・目的等 | URL |
|---|--|--|------|--------|---|---|
| 米 | TMJ Association | 顎関節症 | 2009 | 顎関節症協会 | 臨床試験へのリクルート、疾患研究や治療法の開発、教育の促進、患者への情報提供、ネットワーク構築を目的としている。EUPATI の取り組みの一つとして、設立され、患者参画型の疾患レジストリと判断した。 | http://www.tmj.org/Page/470/49 |
| 米 | Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI) | 複合 | 2010 | 不明 | 消費者、臨床医、購入者、政策立案者が、個人レベルと集団レベルの両方で医療の改善を目的とした十分な情報に基づいた意思決定を行うことを支援する研究を行うことを目的としている。 | https://pcornet.org/ |
| 米 | Deep Brain Stimulation in the Advancement of Parkinson 's Disease (RAD-PDMJFF) | パーキンソン病 | 2019 | 患者団体 | 脳深部刺激 (DBS) 手術を考えている、又は受けたことがあるパーキンソン病 (PD) 患者の包括的コホートであり、長期追跡調査を実施している。 | https://rad-pd.org/ |
| 米 | iConquerMS | 多発性硬化症 | 不明 | 不明 | 多発性硬化症の病態や治療法開発を目的とする。 | https://www.iconquerms.org/ |
| 米 | The COPD Patient-Powered Research Network | COPD | 不明 | 不明 | Patient Centricity の推進を目的とする。 | https://www.pcori.org/research-results/2015/copd-patient-powered-research-network |
| 伊 | MLD Patient Powered Registry | metachromatic leukodystrophy (MLD), a terminal genetic disease | 2001 | NPO 団体 | 患者同士を繋げること、気づきを増やすこと、研究を促進すること、患者教育を推進することを目的とする。 | https://www.mldfoundation.org/aboutus.php |
| 伊 | Patients Know Best | 複合 | 2008 | 医師 | 患者に健康情報を保持させること、健康情報の意味を理解させること、適切な医療決定をなすことを目的とする。 | https://patientsknowbest.com/about/ |
| 伊 | PTEN | PTEN Syndromes (CS, BRRS, PS) | 2013 | 患者 | 患者と臨床医を繋げること、コミュニケーションの促進を図ることを目的とする。 | https://ptenfoundation.org/ |

| 国 | 疾患レジストリ名称 | 疾患 | 設立年 | 設立者 | 設立の背景・目的等 | URL |
|----|--|-------------------|------|--------------------|---|---|
| EU | Cystic Fibrosis Europe | Cystic Fibrosis | 2003 | 患者、患者家族 | 患者教育、Patient Centricity、政策提言を目的とする。 | https://www.cf-europe.eu/ |
| EU | European Cystic Fibrosis Society (ECFS) patient registry | Cystic Fibrosis | 2006 | ECFS working group | CFの基本データ収集とその治療に役立てる、疫学研究や公衆衛生のためにデータを提供する、多施設共同試験へ Suitable な特定の患者を同定することを目的とする。 | https://www.ecfs.eu/ecfspr |
| 豪州 | Global AS Registry | Angelman Syndrome | 不明 | 企業 | 臨床試験へのリクルートを目的とする。 | https://angelmanregistry.info/ |

臨床評価部会 2020年度 タスクフォース1

資料作成者

| | | |
|------------------------|--------|------------|
| 田辺三菱製薬株式会社 | 石井 学 | (リーダー) |
| エーザイ株式会社 | 大道寺 香澄 | (サブリーダー) |
| 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 | 阪本 亘 | (サブリーダー) |
| ○ 小野薬品工業株式会社 | 原田 友宏 | (サブリーダー) |
| ○ あすか製薬株式会社 | 鈴木 桂 | (~2021年1月) |
| アッヴィ合同会社 | 浅部 伸一 | |
| ○ 杏林製薬株式会社 | 菊池 智 | |
| 株式会社三和化学研究所 | 中澤 徹 | |
| 大鵬薬品工業株式会社 | 中村 真二 | |
| 第一三共株式会社 | 桑原 佑典 | |
| ○ 中外製薬株式会社 | 川畑 宣勲 | |
| トーアエイヨー株式会社 | 松本 啓志 | |
| 日本イーライリリー株式会社 | 波多 昌子 | |
| ノバルティス ファーマ株式会社 | 藤田 泰三 | |
| 富士フイルム富山化学株式会社 | 大枝 由加子 | |
| ○ Meiji Seika ファルマ株式会社 | 岩間 康弘 | |

○ : 本報告書の作成メンバー

監修

| | | |
|------|--------|-------------|
| 部会長 | 松澤 寛 | アステラス製薬株式会社 |
| 担当 | | |
| 副部会長 | 田畑 智之 | E Aファーマ株式会社 |
| 推進委員 | 東郷 香苗 | ファイザー株式会社 |
| 推進委員 | 田之頭 淳一 | 武田薬品工業株式会社 |

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会佐野副委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。