

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 －

2020 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

タスクフォース 2

内容

1	はじめに.....	1
2	インタビューを実施した疾患レジストリの概要.....	4
3	外部対照群としての利用可能性.....	6
3.1	データの確認と検討.....	8
3.2	データの内容.....	8
3.2.1	安全性データ.....	8
3.2.2	有効性データ.....	8
3.2.3	欠測データ.....	9
3.2.4	収集項目の追加.....	9
3.3	データの利用形態.....	10
3.3.1	SCRUM-Japan.....	10
3.3.2	Remudy.....	11
3.3.3	C-CAT.....	11
3.3.4	RADDAR-J.....	11
4	外部対照群としてのデータの信頼性.....	12
4.1	承認申請に求められる品質.....	12
4.1.1	レジストリ活用相談.....	12
4.1.2	原資料の特定.....	13
4.1.3	SDV の必要性.....	13
4.1.4	第3者によるデータ確認への対応（監査や適合性調査）.....	14
4.2	データの品質担保.....	15
4.2.1	研究倫理・規範の遵守.....	15
4.2.2	データ収集に係る手順書の設定.....	15
4.2.3	原データの保管状況と保管期間に係る手順書の設定.....	16
4.2.4	データマネージメントに係る手順書の設定.....	16
4.2.5	統計解析に係る手順書の設定.....	16
4.2.6	手順書遵守の記録.....	17
4.2.7	手順書に係るプロセス管理.....	17
4.2.8	監査の実施.....	17
5	個人情報と同意説明文書.....	19
5.1	個人情報に係る法規制.....	19
5.2	同意説明文書.....	20
5.2.1	外部対照群データを収集する際に従うべき規制の整理.....	20
5.2.2	GCP 遵守の必要性と簡素化の是非.....	20
5.2.3	保管期間及び規制当局や第3者モニタリングの可否.....	21
5.2.4	第3者へのデータ提供に関する記載事項.....	21
6	疾患レジストリ保有者と製薬企業との協力体制の在り方.....	24
7	おわりに.....	26

用語一覧表

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
製薬協	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)	日本製薬工業協会
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	国立研究開発法人日本医療研究開発機構
ARO	Academic Research Organization	－
BD	Big Data	ビッグデータ
C-CAT	Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics	がんゲノム情報管理センター
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium	－
CIN	Clinical Innovation Network	クリニカル・イノベーション・ネットワーク
CRC	Clinical Research Coordinator	治験コーディネーター
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
CSV	Computerized System Validation	コンピュータ化システムバリデーション
DB	Database	データベース
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
EDC	Electronic Data Capture	電子的データ収集システム
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後調査・試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MID-NET	Medical Information Database Network	医療情報データベース
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
QMS	Quality Management System	品質管理システム
RADDAR-J	The Rare Disease Data Registry of Japan	難病プラットフォーム
Remudy	Registry of Muscular Dystrophy	神経・筋疾患患者登録
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
SCRUM-Japan	Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan	産学連携全国がんゲノムスクリーニング
SDV	Source Data Verification	原資料の閲覧

1 はじめに

医療ビッグデータ（以下、BD）及びリアルワールドデータ（以下、RWD）の利活用の目的は、これまでは民間の医療情報取扱事業者が有する医療 BD・RWD を用いたエビデンス創出が主であった。しかし、2018年6月に閣議決定された「未来投資戦略2018 — 「Society 5.0」「データ駆動型社会」への変革—¹⁾において、健康・医療・介護情報の基盤整備による医療 BD 構築や、クリニカル・イノベーション・ネットワーク（以下、CIN）²⁾と MID-NET に代表される医療情報データベース³⁾の連携による、開発から安全対策までの一連の過程において、より大規模な RWD の活用を推進することが謳われ、効率的な臨床試験の実現に向けた RWD の利活用に期待が寄せられている。

2018年度の日本製薬工業協会（以下、製薬協）医薬品評価委員会 臨床評価部会タスクフォース 2（以下、TF2）では「既存の国内 RWD を医薬品開発にどこまで活用できるか」をテーマに、医薬品開発で想定される活用場面（開発戦略立案の効率化、臨床試験デザインの最適化、RWD を活用した臨床試験、及び臨床試験の外部対照群としての活用）における、既存のデータベース（以下、DB）の利活用の可能性を検討した⁴⁾。既存の DB は、保険者のレセプト由来、医療機関の診断群分類別包括評価（以下、DPC）データ・レセプト由来、医療機関の電子カルテ由来、治験ボランティア DB 由来及び疾患レジストリ由来のデータを対象とした。その結果、全ての目的に適う DB は存在しないものの、各 DB とも工夫次第で臨床開発での活用は可能であり、特性や目的に応じて適切な DB を選択する必要があると考えられた。2019年度は、さらに踏み込んだ検討を行うにあたり、想定される活用場面のうち、今後の活用への期待が高いものの不明点が多い「外部対照群としての活用」を対象に取り上げた。

外部対照群については、医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）の E-10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」⁵⁾に、「誰が対照群に入るかを決定する主な方法としては、ランダム化を用いるか、試験に参加して治療を受ける集団とは別の対照集団（外部対照又は既存対照）を選択するかのいずれかがある。」と記載されており、同時対照（対照群と被験群が同じ集団から選ばれ、同時に治療される）と明確に区別されている。すなわち、対象患者が少なくランダム化による同時対照が困難な場合に、外部対照が選択されると考えられる。したがって、RWD を外部対照群として利活用するにあたり、少なくとも治験と同程度のデータ項目が必要と想定される。昨年度の TF2 報告書では、既存の DB はいずれも患者背景に関する基本的な情報はある程度取得可能であるが、レセプトや DPC データには、疾患特異的な効果判定結果や重症度が含まれないため、「国内でヒストリカルコントロールを積極的に活用するには、対象となる疾患レジストリを充実させ、RWD をもとにしたリアルワールドエビデンス（RWE）を産官学が連携して作成し、承認申請にヒストリカルコントロールを使用する際の留意点を纏めた通知の発出等が必要になると考える。」と述べた。

疾患レジストリは主に希少疾患領域で構築・運用されており、そのような疾患領域では疾患の

重篤性や希少性からランダム化比較試験が困難な場合が多いため、外部対照群としての利活用のニーズが高い。一方で、疾患レジストリ保有者が主にアカデミアということもあり、レセプトやDPC データに比べて製薬企業での利活用が進んでいない分野であった。しかし、2018 年度から、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（以下、AMED）の国土班により患者レジストリ検索システム及び「レジストリ作成と運用の手引き」⁶⁾が公開され、AMED 林班により「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関する提言⁷⁾」が、AMED 武田班により「患者レジストリデータの企業利用に際しての倫理性担保に関する基本的な考え方⁸⁾」、「疾患登録システムの活用に係る費用負担のあり方に関する検討⁹⁾」等の最終提言が、次々と発出された。また、2019 年度に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）において試行的に医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談枠が新設¹⁰⁾されるなど、ここ数年で疾患レジストリを医薬品等の臨床開発に用いる環境が整備され、外部対照群としての利活用が現実のものとなりつつある。

そこで、本 TF では、臨床開発の促進と効率化のため、疾患レジストリを治験の外部対照群として利活用する際の現状を整理し、承認申請における課題について検討した。なお、本報告書では疾患レジストリの定義として、2018 年度臨床評価部会 TF1 の成果物「医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望（部会資料）¹¹⁾」に準じ、「特定の疾患に対して、目的に即した患者情報を収集するために構築されたシステム」を用いることとした。

本報告書の構成は以下の通りである。まず、今回対象とした 4 つの疾患レジストリとインタビュー項目の概要を 2 章で紹介する。3 章では外部対照群としての利活用可能性ならびに適切性について述べる。4 章では外部対照群として承認申請に用いる際のデータの信頼性について、5 章では個人情報の取り扱いと同意説明文書について述べる。また、疾患レジストリ保有者と製薬企業の協力体制の在り方について、6 章で論じる。

1) 「未来投資戦略 2018 — 「Society 5.0」「データ駆動型社会」への変革—

[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/miraitousi2018_zentai.pdf]

(accessed January 2020)

2) Clinical Innovation Network

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

(accessed January 2020)

3) MID-NET (Medical Information Database Network)

[<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>]

(accessed January 2020)

4) 日本製薬工業協会 臨床評価部会 タスクフォース 2 サブグループ 3 部会資料「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」

[<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd2.pdf>]

(accessed January 2020)

5) 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について（平成 13 年 2 月 27 日）

[<https://www.pmda.go.jp/files/000156634.pdf>]

-
- (accessed January 2020)
- 6) レジストリ作成と運用の手引き 第1.0 版「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 [<https://cinc.ncgm.go.jp/?p=67>](accessed January 2020)
 - 7) 柴田大朗. 「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関する提言」. 薬理と治療. 2019; 47(Suppl 1): 13-22.
 - 8) 平成 30 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事業「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」
個人情報保護法に対応した企業等における疾患登録システムの活用に関する検討班
「患者レジストリデータの企業利用に際しての倫理性担保に関する基本的な考え方」
 - 9) 平成 30 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事業 「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」
「疾患登録システムの活用に係る費用負担のあり方に関する検討」
 - 10) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医薬品／再生医療等製品レジストリ活用相談
[<http://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/consultations/0101.html>]
(accessed January 2020)
 - 11) 日本製薬工業協会 臨床評価部会 タスクフォース 1 部会資料「医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望」
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/disease_registry_analysis.pdf]
(accessed January 2020)

2 インタビューを実施した疾患レジストリの概要

2020年2月現在、CINのレジストリ検索システム (<https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G002.php>) には501件の登録がある。その中で、本報告書では広く知られているものとして「産学連携全国がんゲノムスクリーニング SCRUM-Japan」、 「神経・筋疾患患者登録 Remudy」、 「がんゲノム情報管理センターC-CAT」及び情報統合基盤である「難病プラットフォーム RADDAR-J」を調査対象とし、主にウェブサイトを含む文献調査により情報収集した。さらに、より具体的かつ最新の情報を収集するために、これら4つの疾患レジストリ保有者にインタビューを実施し、承認申請において当該疾患レジストリを外部対照群として利活用する際の具体的な手順や課題等について確認した。

インタビューを実施した4つの疾患レジストリの概要を表1に示す。SCRUM-Japanは、2013年開始の希少肺がんの遺伝子スクリーニングネットワーク「LC-SCRUM-Japan」及び2014年開始の消化器がん遺伝子スクリーニングネットワーク「GI-SCREEN」にて収集されたデータ（SCRUM-Japan RWD）と、第2期（2017/4/1~2019/3/31）の途中から収集開始された、特定の遺伝子異常が検出された希少フラクションを対象とする規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）の2種類に分類されるが、本報告書では主に後者に関してインタビューを実施した。Remudyは、疾患や信頼性保証レベルに応じた階層構造をとっており、ベースとなるRemudyと上階のDMD自然歴研究を区別して記載した。また、RADDAR-Jは多数の難病研究班の情報を統合する組織であるが、ここでは便宜的に疾患レジストリとして扱っている。

疾患レジストリ保有者へのインタビューは2019年10月~11月に対面形式にて実施した。本報告書に記載する内容はインタビュー時点での情報であることに留意いただき、各疾患レジストリの最新情報は、情報公開用ウェブサイト（表1にURLを記載）やCINのレジストリ検索システムを参照されたい。

疾患レジストリ保有者へのインタビューは、製薬企業が疾患レジストリを外部対照群として利用するにあたり、検討を要する以下の事項に関して実施した。

(1) 外部対照群としての利用可能性・適切性の確認

臨床試験の外部対照群としての利用可能性や適切性を検討するために、事前に疾患レジストリの基本情報、収集データ項目、対象患者数等の情報を確認できるか。

(2) データの品質担保の確認

疾患レジストリが則っている指針・規制、手順書・計画書、手順書遵守の確認方法。

(3) 個人情報の取り扱い・同意説明文書

個人情報の取り扱いと、第3者へのデータ提供に関する同意取得内容。

(4) 協業体制、契約形態

どのような契約・体制で疾患レジストリデータの2次利用が可能か。

表1 各疾患レジストリの概要

	SCRUM-Japan	Remudy	C-CAT	RADDAR-J
正式名称	産学連携全国がんゲノムスクリーニング (SCRUM-Japan: Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan)	神経・筋疾患患者登録 (Remudy: Registry of Muscular Dystrophy)	がんゲノム情報管理センター (C-CAT: Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics)	難病プラットフォーム (RADDAR-J: The Rare Disease Data Registry of Japan)
目的	患者さんに最適な治療薬を届けるために、がんの遺伝子変化を調べ、適合する企業・医師主導治験への登録を促進する。	登録システムを構築し、神経・筋疾患の治療開発のための臨床試験・治験を促進する。	全国の保険診療で行われる遺伝子パネル検査の結果と診療情報を集約・管理し、その情報を新たな医療の創出のために適切に活用していく仕組みを構築する。	難病研究のために収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約した情報統合基盤で、集約したデータのシェアリングや2次利用を通じて、難病研究を推進する。
対象疾患	固形がん	神経・筋疾患	全てのがん	がんを除くすべての難病
疾患レジストリ保有者	国立がん研究センター 東病院	国立精神・神経医療研究センター	国立がん研究センター がんゲノム情報管理センター	各疾患レジストリ保有者
ウェブサイトURL	http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html	http://www.remudy.jp/index.html	https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/index_kan_jya.html	https://www.raddarj.org/

3 外部対照群としての利用可能性

疾患レジストリの臨床データを外部対照群として検討する際、CIN や RADDAR-J 等の検索サイト、又は各疾患レジストリのウェブサイト等を利用して、疾患レジストリの基本情報を確認することが可能である。今回対象とした疾患レジストリはいずれも無料で概要を確認可能である。

各疾患レジストリにおけるデータの概要を表 2 に示す。SCRUM-Japan, Remudy, RADDAR-J は、疾患レジストリデータの治験の外部対照群としての利活用を想定している。一方、C-CAT は、外部対照群として耐えうる信頼性を想定して計画・運用は行っていないものの、製薬企業側からの要望に応じて検討可能という回答であった。

各疾患レジストリにおけるデータ項目の詳細を以下に述べる。なお、必要なデータ項目が不足している場合でも、医療機関において日常診療等で取得しているデータであれば疾患レジストリに追加可能な場合がある。また、疾患レジストリとの共同研究という形式で前向きレジストリの構築も可能である。これには相応の費用が必要であるが、製薬企業単独で患者をリクルートしてデータを収集する場合に比べて、より早期に、より効率的に、より適切な患者集団からデータを収集できると考えられる。特に希少疾患などの場合には、製薬企業が疾患レジストリと共同でレジストリを構築する利点は大きいと考えられる。

AMED の平成 30 年度 CIN 推進支援事業(https://www.amed.go.jp/koubo/05/01/0501B_00068.html)では、産学官共同レジストリ利活用プロジェクトとして、疾患レジストリ保有者と製薬企業とのマッチングを実施した。Remudy が本プロジェクトに参画しており、このような産学官連携の大きな流れが、疾患レジストリの利活用促進に繋がるかもしれない。

表2 各疾患レジストリにおけるデータの概要

	SCRUM-Japan	Remudy	C-CAT	RADDAR-J
治験の外部対照群としての利活用	想定している	想定している	製薬企業の要望に応じて検討可	想定している
患者データの詳細確認	別途契約を締結すれば、本契約の締結前に確認可能	別途契約を締結すれば、本契約の締結前に確認可能	ポータルサイトで該当患者数や概要の確認が可能、登録・審査等で詳細データも閲覧可能（予定）	別途契約を締結すれば、本契約の締結前に確認可能
データの収集方法	EDC	EDC 紙媒体（調査票）	EDC、電子カルテからの転送（SS-MIX2）	EDCを各疾患レジストリに提供（各疾患レジストリが利用するか決定）
データの収集元	電子カルテデータ	疾患レジストリ用に収集したデータ 患者入力情報（調査票；主治医確認の日付・署名欄有） 電子カルテデータ	電子カルテデータ 保険診療で行われた遺伝子パネル検査の結果	各疾患レジストリによる
主な収集データ項目	背景情報 病歴 治療内容 臨床転帰 注：治験に準じた有害事象データの収集は行っていない	背景情報 病歴 治療内容 臨床転帰 注：治験に準じた有害事象データの収集は行っていない	背景情報 病歴 治療内容 臨床転帰 注：治験に準じた有害事象データの収集は行っていない	背景情報 病歴 治療内容 臨床転帰 注：治験に準じた有害事象データの収集は行っていない
データ解析	委託可	委託可	実施していない （利活用は令和3年度開始予定）	各疾患レジストリによる

3.1 データの確認と検討

データの利用を本格的に検討する場合には、疾患レジストリによっては秘密保持契約等を締結して、企業の要望に応じて該当患者の詳細を確認することが可能となる。我々がインタビューを実施した SCRUM-Japan, Remudy, RADDAR-J は、データ利用に係る本契約締結の前に事前解析に係る契約を締結すれば、該当患者数の提示は可能との回答であった（相応の費用が発生する見込み）。一方、C-CAT は、個人を特定しうる情報を含まない範囲で患者を検索できるサイト（例えば「メラノーマ, BRAF 変異あり」で検索すると、該当例数や概要が表示される）を構築予定である。さらに、検索者の所属施設等に制限・審査を設け、個人を特定しうる情報を含んだ検索システムも検討中との回答であった。企業の要望に応じた患者数の集計が可能であれば、例えば単群臨床試験の選択・除外基準を疾患レジストリ保有者に提示することで、任意の試験デザインに合致する患者がどの程度存在するのかを事前に確認可能である。一方で、完全に一致する患者数が少ない場合でも、データの詳細を確認することで、対処方法を検討できる可能性もある。今回インタビューを実施した疾患レジストリ保有者はいずれも、外部対照群としての利活用を前向きに捉えており、企業側のニーズや要望を把握したいとの見解であった。企業側は疑問点や要望がある場合は、躊躇せず相談することが肝要であろう。

3.2 データの内容

3.2.1 安全性データ

疾患レジストリは日常診療下の医療情報に基づいており、有害事象のような安全性データを網羅的に収集することは通常は想定されていない。今回の調査では、C-CAT にて、治療変更に至った非血液毒性のグレード 3 以上の有害事象のみが記録されていた。SCRUM-Japan, Remudy 及び RADDAR-J では、安全性データは収集されていなかった。ただし、Remudy は、現状では薬事承認された治療介入がステロイドしかないために未収集であるが、将来的に新薬が使用されるようになればプロトコルの変更や、新規の疾患レジストリ構築研究を立ち上げ、有害事象を収集することを想定している。なお、RADDAR-J では企業との共同研究を前提として、収集項目の交渉が可能である。臨床検査値に関しては、C-CAT では SS-MIX2 形式にて将来的には収集可能である。いずれの疾患レジストリにおいても、追加の安全性データが必要な場合には、具体的な利活用場面を想定して、企業側からの要望・提案が有効な場合がある。

3.2.2 有効性データ

疾患レジストリは、領域に特有の有効性データを収集していることが大きな特徴である。SCRUM-Japan が管理する SCRUM-Japan-RWD では、検査時期や間隔の指定は行われていないが、規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）では、検査間隔を設定し画像情報も収集しており、中央評価も可能である。さらに将来的には、Real world ORR（Objective Response Rate）の評

価も想定しており、OS（Overall Survival）や Duration of Treatment も評価可能である。C-CAT は、日常診療下での検査・治療の実態調査が主な目的であることから、検査間隔を規定せず、腫瘍の増悪日も収集していない。ただし、各医療機関で開催される専門家協議（Expert Panel：EP）の前後で薬物治療の開始・終了日を収集していることから、薬物治療の中止時期＝増悪時期とは必ずしも言えないが、ある程度の推測は可能かもしれない。Remudy では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（以下、DMD）での一般的な評価項目である 6 分間歩行試験は一般診療では困難であり、これまで収集していなかったことから、直ちに外部対照群として用いることは困難である。一方、現在実施中の DMD 自然歴研究では、6 分間歩行試験を半年毎に実施するように規定している。なお施設での実施可能性の面も踏まえ、今後予定している新規の疾患レジストリ構築研究では、10m 歩行/走行時間等を有効性評価項目として検討しているとのことである。RADDAR-J では、各疾患レジストリによって収集項目が異なるため、企業との個別交渉が必要になる。

3.2.3 欠測データ

疾患レジストリは通常、日常診療で収集されるデータを利用するため、疾患レジストリデータを解析する際に、解析対象としてのデータには治験と比較して欠測が多く含まれることが予想される。重要な評価項目が収集項目としてあっても、欠測が非常に多ければ外部対照群としての比較が困難となる。したがって、事前に重要な項目の欠測データ量を確認できることが望ましい。

SCRUM-Japan の規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）では、欠測データ量の確認が可能である。C-CAT では欠測データを定量的に評価していないが、構築予定のデータ検索サイトで検索条件を変えて複数回検索することで、欠測状況のある程度把握できると考えられる。Remudy では、半年毎にデータ入力基準日を設けているが、厳格な運用は行えていないことから、欠測データ量も多く、今後の課題であるとのことであった。RADDAR-J では、疾患レジストリごとに欠測データ量やその確認方法に関する状況が異なるようである。

3.2.4 収集項目の追加

外部対照群としての活用の際には、既に疾患レジストリに含まれるデータ項目の利活用が基本であるが、収集項目の追加が可能な疾患レジストリも存在する。SCRUM-Japan の規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）では、今後、登録される患者に対して、新たなデータ項目の追加が可能である。ただし、追加費用が必要であり、企業にどのように費用負担を求めるかは今後の検討課題となっている。C-CAT では、収集項目は臨床現場の負担と密接に関わっており、どこまで反映できるかは未定だが、利活用の視点で企業等から収集項目についての意見が求められている。Remudy では収集項目は、「疾患特性によらない共通項目」、「疾患に関連し研究用に取得する項目」及び「治験・臨床研究特異的項目」の 3 階層に分かれており、いずれも項目追加は可能である。なお、将来的には、一般的な臨床検査（血液検査、血液生化学検査、尿検査）などの

安全性データの追加収集を想定している。前出のように、RADDAR-J では企業との共同研究を前提として、収集項目の交渉が可能である。いずれの疾患レジストリにおいても、データ入力者の負担やシステム上の課題が想定されるものの、追加のデータ項目が必要な状況において、疾患レジストリ保有者により柔軟な対応が行われる可能性は小さくないと考えられる。

3.3 データの利用形態

製薬企業が承認申請に疾患レジストリデータを活用する場合、大別して「平均値や頻度集計等の統計データ」と「患者の個別情報（個票データ）」の使用が考えられる。前者は個人情報保護法の対象外であるため、手続きや製薬企業内での取り扱いに際して制限を受けない一方で、詳細な分析が困難といった欠点がある。後者は治験の患者とのマッチングや交絡因子の調整など詳細な分析が可能となるが、個人情報保護法における要配慮個人情報となるため、取り扱いに留意する必要がある。今回インタビューした4つの疾患レジストリは、基本的に上記2つの使用形態のいずれも可能であった。なお、詳細な条件等については個々の契約に基づくため、契約前に、使用目的やデータの共有可能範囲（社内関係者・解析業者や共同研究者などの社外関係者等）、結果公表時の手続き、提供されるデータ形態（統計データ／個票データ）、データの授受方法（WEBサイトからのダウンロード／DVD等の電子媒体）、データの利用期間等について、詳細に検討し合意する必要がある。以下に、個々の疾患レジストリに関して、データの利用に関する特徴を記載する。

3.3.1 SCRUM-Japan

SCRUM-Japan RWD は、品質に関して治験レベルの要件を満たすことを保証されていないデータではあるが、参加企業とセキュリティーポリシーの対応可能な参加施設（現在64施設）は自由に解析することが可能であり、現在1000件以上／月のアクセスがある。なお、1次利用の知的財産権は国立がん研究センターに帰属するが、2次利用の知的財産権は参加企業・アカデミア等の利活用者に帰属する。このようなデータシェアリングの仕組みが、SCRUM-Japan RWD の強みと考えられる。一方、規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）は品質保証されているデータであり、対照群としての利用を想定している。利用するためには、基盤であるSCRUM-Japan RWDに参加し、さらに規制対応前向きレジストリデータの利用契約の締結が別途必要となる。解析をSCRUM-Japanに委託することが可能であり、契約形態によっては参加企業が解析することも可能である。個別のデータ利用に関して参加医療機関ごとの倫理審査委員会における審議は不要である。なお、SCRUM-Japan RWD未参加企業の利用契約に関しては、議論中とのことであった。

3.3.2 Remudy

企業へのデータ提供に際しては、神経筋疾患先端医療推進協議会内の情報提供審査委員会、及び必要に応じて倫理審査委員会における審議が必要である。研究参加施設での倫理審査の必要性については恐らく不要と思われるが、基本方針としては、現在 AMED 事業でも検討されている、中央一括倫理審査が望ましいと考えている。

3.3.3 C-CAT

現在、データ利活用のポリシーを作成中であり、2019 年度中にドラフトを公表できるよう準備を進めている。構想中のデータ提供スキームとして、データ利活用申請者は研究計画に関し、各自で倫理委員会の承認を得ておく必要がある。続いて、C-CAT データ提供審査会に申請書とともに倫理委員会の承認書と研究計画書を提出する（調査など、研究に該当しないものは、申請書に概要を説明する申請・承認方式の予定）。C-CAT 情報利活用審査会にて、データ提供の承認を得、契約を締結してデータ提供となる。データの授受方法は、どのような形が適切か、現在検討中である。

3.3.4 RADDAR-J

RADDAR-J では、AMED の「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー¹⁾」に則り、疾患レジストリのデータシェアリングを推進している。データシェアリングは「制限共有」、「制限公開」及び「非制限公開」の 3 つに分類される。情報の公開範囲は記載順に広がっている。

「制限共有」はデータ共有元である難病班と RADDAR-J に限定され、「制限公開」では第 3 者提供が許可されたデータに関しては、RADDAR-J の審査・承認のもと提供が可能になる。「非制限公開」ではカタログ情報や統計情報等が対象で、誰でも閲覧可能な情報として公開される。

データ利活用を希望する企業は、疾患レジストリ保有者と直接交渉することとなるが、現在は稼働していない疾患レジストリに関しては、RADDAR-J が疾患レジストリ保有者かつ交渉先となる。制限共有に分類されるデータを企業が利活用するには、共同研究者として疾患レジストリの構築に参画する形態をとる。疾患レジストリ構築プロトコルの改訂となるため、倫理審査への付議が必要となる。審査は、京都大学に設置されている中央倫理審査委員会（京都大学医の倫理委員会）の活用が推奨されている。共同研究者の改訂は迅速審議となり、2 週間程度で対応可能である。なお、論文投稿前に再度倫理委員会の審査を受ける必要はない。

¹⁾ AMED ゲノム医療実現のための データシェアリングポリシーについて
[<https://www.amed.go.jp/koubo/datasharing.html>]
(accessed January 2020)

4 外部対照群としてのデータの信頼性

疾患レジストリを外部対照群として利用する場合、多くは2次利用となるため、データの信頼性については疾患レジストリ保有者側に依存する点が多いが、承認申請時に申請者として企業が確認しておかなければいけないポイントを示す。ただし、ここに示すことが全て満たされなければ承認申請に耐えられない訳ではないことに留意されたい。また、欧州医薬品庁（以下、EMA）から出されたディスカッションペーパー「Use of patient disease registries for regulatory purpose - methodological and operational considerations¹⁾」に、薬事目的にて疾患レジストリを利活用する際に求められるデータの品質やガバナンス、方法論等について詳しく述べられているので、参照されたい。

4.1 承認申請に求められる品質

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（以下、医薬品医療機器法）により、承認申請に添付される資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、正確性、網羅性、保存性をもって作成されたものでなければならないと規定されている。また、ICH-E6（R2）では、治験データの信頼性を確保するために、原資料データに対して帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性及び完全性を求めている。一方、疾患レジストリは通常は承認申請等への活用を前提とせず設計・運用されており、また、その背景は疾患領域や目的に応じて多様であるため、集積されたデータの質の水準にはバラツキがある事に留意する必要がある。前出のAMED林班の提言においても、「患者レジストリを承認申請等に活用する場合であっても、いわゆる治験等と同一水準の要求事項を設けることは必ずしも妥当ではなく、患者レジストリに特有の水準を明確にすることが求められる」との記載がみられる²⁾。このため、承認申請等への活用が可能であるか否かは、疾患レジストリの目的や設計・運用の状況に応じて異なる他、申請者側の活用範囲並びに臨床試験データパッケージにおける疾患レジストリデータの重要性によって判断する必要がある。なお、RWDの外部対照群としての活用に関しては、GCP Renovationの検討におけるICH-E6（R3）Annex 2の中で今後議論されることが期待される³⁾。

4.1.1 レジストリ活用相談

2019年度にPMDAにレジストリに関する新たな相談枠（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）が試行的に設置された。レジストリ活用相談は、医薬品／再生医療等製品の承認申請又は再審査申請に利活用される可能性のあるレジストリについて、その保有者（大学、研究機関、学会等のアカデミアに限る）を対象とし、レジストリの利活用を前提とした計画の考え方並びに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について指導・助言が行われる。レジストリ活用相談の実施は承認申請において必須ではな

いものの、品質及び信頼性確保の観点から、レジストリ選定調査時の確認において重要なポイントとなると考えられる。今回インタビューを行った疾患レジストリのうち、SCRUM-Japan ではレジストリ活用相談を既に実施し、手順書の整備やデータ収集等に関する助言を受けていた。疾患レジストリを用いて外部対照群を作成し、医薬品の承認申請を行う場合、現時点ではデータの品質担保方法や同意説明文書の内容、個人情報の取り扱いに関して不明瞭な点が多い。従って、活用する疾患レジストリ毎に、上記課題に対する対応の妥当性等を、事前に PMDA に相談することが望ましい。

4.1.2 原資料の特定

通常は、医師が医師法に基づいて記録した診療録等が疾患レジストリの原データや原資料となるが、診療録に記録がないような特定の項目については、疾患レジストリに登録された情報を原資料とする旨の規定を設ける事は可能と考えられる。なお、承認申請への活用を目的とする場合、原データ及び原資料の確認が必要となる可能性に留意する必要がある。疾患レジストリを活用する製薬企業等は、疾患レジストリデータの原資料の特定を行うとともに、患者の同意説明文書のモニタリングの可否並びにモニタリング可能な人物についても予め確認しておくことが望ましい。

4.1.3 SDV の必要性

疾患レジストリ保有者が採用しているデータ収集に係る手順により、データの品質には大きく差異が生じ得る。SS-MIX2 等にて電子カルテ等からデータを直接取得するシステムを用い、人によるデータ入力をせずにデータを取得する場合には、原資料の閲覧（以下、SDV）は必要ではないものの、現時点では疾患レジストリへのデータ入力が行うため、SDV の必要性について検討が必要となる。診療録等の原資料と疾患レジストリに登録されたデータの正確性について、品質マネジメントシステム（QMS）の観点から説明可能であれば良いが、そうでない場合は疾患レジストリ保有者がサンプリング SDV を導入するなど、何らかの形でデータの信頼性を担保する方法が採用されている事が望ましいと考えられる。

今回インタビューを行った疾患レジストリのうち、SCRUM-Japan ではインタビュー時点では 1 施設の実施であるものの、オンサイトモニタリングを実施していた。今後症例数が増えた場合には、サンプリング SDV を念頭にしているとのことであった。また、Remudy では SDV は実施していないが、DMD 自然歴研究では Academic Research Organization（ARO）所属のモニターにより 1 年に 1 度症例登録のある施設を訪問し、SDV を実施しているとのことであった。

一方、疾患領域や疾患レジストリの形態によっては、原資料に記録が残らない、または原資料の記録が確認できないなど SDV 等の対応が困難である場合や、コストや人的な制約があり品質確保への対応が十分で無いことも予想される。今回インタビューした疾患レジストリはいずれも、計画時から製薬企業の 2 次利用を考慮しているものの、それが疾患レジストリ構築の主目的では

なく、治験と同水準の品質確保を目指している訳ではない。データの精度が不確実な水準であっても、解析結果の評価に問題が無いと判断できるのか、また、申請者は当該疾患レジストリを承認申請等に活用することの妥当性を説明する必要がある事などに留意したうえで、活用目的によって必要と考えられる品質水準を疾患レジストリ所有者に提示する必要があると考えられる。

4.1.4 第3者によるデータ確認への対応（監査や適合性調査）

疾患レジストリが収集・作成した資料を承認申請に用いる場合、上記の各疾患レジストリ内で行われる品質確保の方法とは別に、疾患レジストリから独立した立場からその業務や文書を体系的に検証しその信頼性を確保するため、申請者となる企業もしくはPMDA等の第3者による確認が想定される。

今回インタビューを行った各疾患レジストリへの第3者によるデータ確認への受け入れ状況または対応予定、及び疾患レジストリのデータ収集元となる参加施設に対してのデータ確認に関する、各疾患レジストリの回答を表3に示す。

表3 データ確認に関する対応方法の概要

SCRUM-Japan	①製薬企業によるモニタリング・監査対応は可能だが、施設でのSDVが可能かどうかは施設による。国立がん研究センター東病院にも専門の監査部門及びモニタリングチームがある。 ②規制当局による疾患レジストリ参加施設への調査がある場合はSCRUM-Japanとしてサポートするつもりだが、具体的な内容は状況による。米国食品医薬品局（以下、FDA）への申請も想定しておりFDAの動向をみながら検討中。
Remudy	企業による疾患レジストリ保有者への訪問調査は可能だが、各施設に対するSDVは認めない方針。
C-CAT	中核拠点病院は電子カルテテンプレートからデータ入力しており、一部の項目については電子カルテから自動入力される。また、将来的にはSS-MIX2のデータも収集予定である。連携病院についても、今後希望する施設には中核拠点病院と同様の体制とする予定である。データ利活用との兼ね合いもあるが、SDVについては今のところ検討していない。
RADDAR-J	企業と各疾患レジストリとの契約ベースとなる。RADDAR-Jで提供している標準文書では「必要に応じて」としており、必須としていない。

4.2 データの品質担保

4.2.1 研究倫理・規範の遵守

厚生労働省は医学研究に関する指針として、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下、医学系倫理指針）⁴⁾を策定しており、人を対象とする医学系研究の実施において、全ての関係者が遵守すべき事項を定めている。疾患レジストリに関しては、他にも目的に応じて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（以下、ゲノム指針）⁵⁾、遺伝子治療等臨床研究に関する指針、臨床研究に関する倫理指針等の複数の遵守すべき指針が存在する。

今回インタビューを行った疾患レジストリのうち、SCURUM-Japan は医学系倫理指針に基づいて手順書を作成していた。Remudy 及び DMD 自然歴研究では、医学系倫理指針及びゲノム指針に基づいて実施・管理されているが、DMD 自然歴研究では ICH-GCP も念頭におかれている。C-CAT は国立がん研究センターの組織であるため、国立がん研究センターの規定に従っている。

4.2.2 データ収集に係る手順書の設定

人手によるデータ入力を行う場合には、入力データの取り扱い等に関して詳細な手順を作成し遵守することがデータの品質担保に重要である。電子カルテ等からデータを直接取得するシステムを導入し人手によるデータ入力をせずにデータを取得する場合でも、システムが設計どおり稼働していることを確認することは、データの信頼性を担保する方法のひとつになりうる。

今回インタビューを行った各疾患レジストリのデータ収集に関する対応状況を表 4 に示す。

表 4 データ確認に関する対応方法の概要

SCRUM-Japan	データの inputs は医師又は医師以外の医療機関の職員（主に、トレーニングを受けた治験コーディネーター（以下、CRC））であり、入力できる項目に職種による差は設けていない。医学的な評価が必要な項目に関しては、医師が承認する仕組み。
Remudy	Remudy は紙媒体の調査票を用いており、コンピュータ化システムバリデーション（以下、CSV）は取れていない。一方、DMD 自然歴研究は ICH-GCP に準拠して進めており、CSV に対応、かつ、ER/ES 指針に対応した EDC を用いている。
C-CAT	情報収集手順は、医療機関により異なる。 ・がんゲノム医療中核拠点病院：カルテから直接データを吸い上げられるシステムを構築済。 ・がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院：EDC のようなものに Web 上で入力する仕様
RADDAR-J	ER/ES 指针对応、CSV 認証、Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) 準拠の EDC 標準システムの提供

4.2.3 原データの保管状況と保管期間に係る手順書の設定

「医学系倫理指針」においては、第 20(5)で、「研究機関の長は、当該研究機関の情報等について、(中略) 少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。」と規定されている。しかしながら GCP 第 41 条第 2 項では、実施医療機関において保存すべき文書又は記録は、「当該被験薬に係る製造販売承認日、または治験の中止又は終了後 3 年を経過した日のうちいずれか遅い日までの期間保存すること。」となっており、承認申請に用いられる場合にはより長期の保管が求められる可能性がある。このため、申請資料等に用いる場合には、データの信頼性が適切に担保されていることを示す記録の保存方法及び保存期間について、事前に取り決めを行うことが必要となると考えられる。

なお、今回インタビューを行った疾患レジストリでは、SCRUM-Japan はプロトコル中に半永久的と規定しているものの、Remudy、DMD 自然歴研究では、医学系倫理指針及びゲノム指針に基づいてプロトコルによって規定されており、C-CAT では特に事務局側での規定を設けていないなど対応は異なっていた。

4.2.4 データマネジメントに係る手順書の設定

疾患レジストリ保有者は、データクリーニングを実施する段階（情報源から収集したデータを疾患レジストリに取り込む段階、または解析用データセットを作成する段階等）ごとに、対象となるデータ項目及びデータクリーニングの具体的な内容を定める必要がある。データクリーニングの基準を変更する場合においても、その手順や過程が必要である。また、申請者においては収集したデータが正しく入力された事、取り込まれた事を担保する方法を確認し、収集されたデータを基に適切に疾患レジストリデータベースが構築されている事、データクリーニングを実施している場合には適切に業務が実施されている事を確認する必要がある。

疾患レジストリ保有者が業務を外部に委託する際には、疾患レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画を策定しておく必要がある。

4.2.5 統計解析に係る手順書の設定

統計解析業務を疾患レジストリ保有者に委託する場合には、予め統計解析に関わる手順書を作成し、解析用データセットや解析帳票の作成等を適切に実施する必要がある。また、疾患レジストリデータベースに保存されているデータのうち、閲覧可能な範囲や取得可能な範囲を確認しておく必要がある。なお、疾患レジストリ保有者が統計解析業務を外部に委託する際には、依頼する業務内容の範囲を明確にし、疾患レジストリ保有者が適切に業務委託先を管理していることを確認する手順や計画を策定しておく必要がある。

4.2.6 手順書遵守の記録

疾患レジストリ保有者は、関連する全てのデータの信頼性と各々の業務が適正に実施されたこと、その適正な処理を保証するために、各種手順書に関して手順書を遵守した記録、及び手順書からの逸脱がある場合には、その理由・経緯等を記録した文書を残す事が求められる。

4.2.7 手順書に係るプロセス管理

上述された各種規定される業務手順は、疾患レジストリの運営及びデータ生成を適正に行うために常に適切な内容である必要があり、規制状況や医療環境等の変化に応じて適切に改訂される必要がある。

4.2.8 監査の実施

今回インタビューを行った疾患レジストリにおいて、監査の実施状況を表5に示す。なお、疾患レジストリを対象とする監査には、疾患レジストリ保有者を対象に手順書等の遵守状況について行う場合と、疾患レジストリ参加医療機関に対してデータや調査手順の信頼性が確保されているかどうかを評価するために行う場合の2種類が存在するが、今回の調査では明確な区別をせずにインタビューを実施したため、一部疾患レジストリにおいて回答が明確になっていない場合がある。

表5 監査に関する対応方法の概要

SCRUM-Japan	現在、データセンターの内部監査を実施中で、規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）参加施設では監査を行う予定である。医師主導治験で実績がある。
Remudy	Remudy では監査は実施していない。一方、DMD 自然歴研究では監査を実施しており、CRO にシステム監査、実施施設監査を委託している。
C-CAT	施設に対する監査は行っていない。
RADDAR-J	各疾患レジストリによって異なる。

1) Use of patient disease registries for regulatory purpose - methodological and operational considerations.

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx]
(accessed January 2020)

2) 柴田大朗. 「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関する提言」. 薬理と治療. 2019; 47(Suppl 1): 13-22

3) Final Concept Paper ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice Dated 17 November 2019
[https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117.pdf]
(accessed January 2020)

4) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年 12 月 22 日 文部科学省、厚生労働

省) [<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000168764.pdf>]
(accessed January 2020)

- 5) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 29 年 2 月 28 日一部改正)
[<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf>] (accessed January 2020)

5 個人情報と同意説明文書

本章では、疾患レジストリデータを外部対照群として用いて承認申請を行う際の、個人情報の取り扱いと同意説明文書について述べる。また、疾患レジストリ保有者にインタビューを行った結果を表6にまとめ、疾患レジストリ保有者の考える同意説明文書の現状と課題について述べる。

5.1 個人情報に係る法規制

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 2017年度タスクフォース5がまとめた部会資料「Pragmatic Trials のススメ」¹⁾では、医学研究における説明と同意及び個人情報の取り扱いに関する法令・指針を以下の通りまとめている（「4. 日本で実施する際の法的な側面」から抜粋）。

被験者への介入及び侵襲に関する説明と同意

- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（「医学系倫理指針」）
- ・医学系倫理指針以外の医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（「GCP省令」）
- ・臨床研究法
- ・刑法（第204条，第35条，第37条），医師法（第19条），医療法（第1条の4第1項）

個人情報の取り扱い（プライバシーの保護）に関する説明と同意

- ・刑法等に規定される守秘義務（刑法134条）
- ・個人情報の保護に関する法律（「個人情報法」，民間事業者対象）
- ・行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（「行個人法」，国の行政機関対象）
- ・独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（「独個人法」，独立行政法人等）

上記に加え、「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」²⁾が2018年5月に施行され、個人を特定できないよう医療情報を匿名化して使用できる仕組みが定められた。また、関連する指針として「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（ゲノム指針）」³⁾があるが、2018年8月より改訂についての検討が開始しており、医学系倫理指針との整合及び統合が検討されている。

製薬企業等による医薬品開発目的での疾患レジストリ活用は、上記の法規制を遵守する必要がある。原則として個人情報保護法の適用となるため、本人同意が必要となり、臨床試験の外部対照群としての利用においても求められる。ただし、他の法令・指針に基づく場合には個人情報保護法第23条に基づき必ずしも本人の同意が必要とはならない。例えば、GPSP省令に規定された製造販売後調査のように同意が免除される場合もある⁴⁾。従って、疾患レジストリを活用する際にどの法令・指針に該当するか明確にしておくことが必要である。

5.2 同意説明文書

5.2.1 外部対照群データを収集する際に従うべき規制の整理

医薬品医療機器等法第14条第3項⁵⁾にて「第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。」と規定されている。すなわち、承認申請資料は、厚生労働省令で定める基準であるGCP省令に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。しかし、疾患レジストリの構築は必ずしも承認申請を目的とせず、具体的な活用方法が決まっていなかった状態でGCPが求める説明必須項目を満たすことは困難であることから、GCP省令に従って同意説明文書を作成することは現実的ではないと考えられる。

5.2.2 GCP 遵守の必要性和簡素化の是非

現行のGCP省令はあくまで介入を伴う通常の治験を想定したものであり、疾患レジストリデータから外部対照群を設定することを想定していない。そのため、GCPで求められる同意説明文書の要件が、疾患レジストリ研究のそれと必ずしも整合していない。Final Concept Paper ICH E6(R3)⁶⁾によれば、Annex 2にRWDソースを用いた臨床試験も例として含まれており、将来的にはGCPの中で方向性が示されることが期待される。

疾患レジストリ保有者にインタビュー調査を行ったところ、SCRUM-JapanやRemudy及びDMD自然歴研究では同意説明文書はGCP省令に準拠せず、医学系倫理指針やゲノム指針を参考に作成されていた。RADDAR-Jでは、医学系倫理指針、ゲノム指針、及び改正個人情報保護法に従って標準文書を作成していた。ただし、いずれの疾患レジストリの同意文書も、実際は、GCPで疾患レジストリ研究と整合しない要件を除いて、GCPにほぼ準拠していた。一方、研究を目的としたこれらの疾患レジストリと異なり、C-CATではがん遺伝子パネル検査を受けることに対する同意文書⁷⁾、すなわち診療の一環としての位置付けで同意説明文書が作成されている(2019年7月19日厚生労働省健康局がん・疾病対策課事務連絡「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」等に係るQ&A⁸⁾にて、「C-CATへの情報登録については、診療の一環という認識であるため、C-CATへの情報登録に関しては、医学系指針及びゲノム指針の対象とはなりません。」と回答されている)。ただし、C-CATに集められたデータを活用する際は研究の取り扱いとなり、その研究の妥当性を審議、倫理審査を行うことが求められる。

以上より、疾患レジストリを外部対照群として承認申請に用いる場合において、同意説明文書は必ずしもGCPに規定されたすべての項目を網羅するのではなく、GCP省令で求められる事項からの簡素化もしくは別の法令や指針等での定義が望まれる。

5.2.3 保管期間及び規制当局や第3者モニタリングの可否

疾患レジストリを医薬品の承認申請に用いる場合は、通常の治験と同様、同意説明文書の保管及び第3者による同意説明文書のモニタリングが求められる。なお、疾患レジストリが長期間継続的にデータを収集する場合は、同意説明文書の長期保管等が課題となるため、今後、電子的な同意説明手続きの使用も検討が進められている。

疾患レジストリを活用する製薬企業等は、疾患レジストリを選定する際、同意説明文書の保管期間及び第3者のモニタリングの可否を確認しておく必要がある。

5.2.4 第3者へのデータ提供に関する記載事項

疾患レジストリを用いて外部対照群を作成し、医薬品の承認申請を行う場合は、同意説明文書に医薬品等の開発目的での利用を明示し、第3者である承認申請・審査に係わるステークホルダー（製薬企業／CRO, PMDA, 厚生労働省, アカデミア等）にデータが提供されることを明記することが必要である。

また、海外での承認申請への利活用の可能性や、外資系製薬企業での活用も視野に入れて、海外へのデータ提供も可能となる記載が望まれる。

なお、疾患レジストリ保有者から第3者へデータ提供される際は、利用目的の妥当性に関して倫理審査委員会等で検討されることが望ましい（今回インタビューを行った疾患レジストリ保有者に関しては「3.3 データの利用形態」を参照）。

-
- 1) 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 2017年度タスクフォース 5. Pragmatic Trials のススメ. 2018.
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pragmatic_trials.html]
(accessed January 2020)
 - 2) 医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（平成 29 年法律第 28 号） [https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=429AC0000000028]
(accessed January 2020)
 - 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 29 年 2 月 28 日一部改正）
[<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf>] (accessed January 2020)
 - 4) 平成 30 年度 AMED 臨床研究・治験推進研究事業 「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」個人情報保護法に対応した企業等における疾患登録システムの活用に関する検討班 患者レジストリデータの企業利用に際しての倫理性担保に関する基本的な考え方
 - 5) 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
[https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=81004000&dataType=0&pageNo=1]
(accessed January 2020)
 - 6) Final Concept Paper ICH E6(R3): Guideline for Good Clinical Practice Dated 17 November 2019
[https://database.ich.org/sites/default/files/E6-R3_FinalConceptPaper_2019_1117.pdf]
(accessed January 2020)
 - 7) がん遺伝子パネル検査に関する説明文書（モデル文書）
[https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/ICF_model.pdf] (accessed January 2020)
 - 8) 「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」等に係る Q&A
（2019 年 7 月 19 日 厚生労働省健康局がん・疾病対策課 事務連絡）
[https://www.ncc.go.jp/jp/c_cat/jitsumushya/030/Jimurenraku20190719.pdf] (accessed January 2020)

表 6 同意説明文書 (ICF) の概要

	SCRUM-Japan	Remudy	C-CAT	RADDAR-J
ICF 作成時に参考とした法令・指針	医学系倫理指針に準ずる	医学系倫理指針・ゲノム指針に準ずる	がんゲノム医療中核拠点病院のメンバーからなるワーキンググループで策定	医学系倫理指針, ゲノム指針, 改正個人情報保護法に準ずる
ICF の保管期間	医学系倫理指針に準ずる	医学系倫理指針・ゲノム指針を準拠したプロトコルに準ずる	がん遺伝子パネル検査を実施した医療機関の規定に従う	医療機関の規定に従う
規制当局や第3者モニタリングの可否	可 モニタリングを実施	可 DMD 自然歴研究ではモニタリングを実施 (Remudy では実施していない)	否	可 各疾患レジストリとの契約によって取り決める
第3者へのデータ提供に関する記載事項	記載あり 「本研究で収集及び作成されたデータは、医薬品、体外診断用医薬品等の承認審査における資料あるいは臨床試験の計画における資料として活用する予定である。その際には、承認審査に係わる機関 (PMDA, 厚生労働省等) や承認申請を行う企業、臨床試験を計画する企業や研究者等にデータが提供される (海外への提供を含む)。」	記載あり DMD 自然歴研究では、製薬企業が外部対照群として薬事申請資料として活用することも可能となるような記載としている。	記載あり 「『がんゲノム情報管理センター』に提供された情報・ゲノムデータ等を、厳格な審査を経て、学術研究や医薬品等の開発目的での利用を希望する第3者に提供すること」	記載あり 製薬企業がデータの2次利用機関となることを記載している。
ICF の標準化	医学系倫理指針に準じてテンプレートを事務局で作成し、各実施施設の IRB 申請前に事務局にて確認を行う。	医学系倫理指針・ゲノム指針に準じてテンプレートを事務局で作成し、各実施施設で施設固有の軽微な変更のみ可能。	がん遺伝子パネル検査に関する標準説明文書 (モデル文書) を作成・公開している。C-CAT に関するデータ等の取り扱い部分 (青字) は変更不可で、各施設で必ず盛り込まれる。	医学系倫理指針及びゲノム指針, 改正個人情報保護法に沿って記載されており、京都大学医の倫理委員会にて承認されている。

6 疾患レジストリ保有者と製薬企業との協力体制の在り方

疾患レジストリは、その多くが当該疾患の自然歴の把握や疫学調査等を目的に構築されており、長期的な運用が望まれる場合が多いことから、長期に渡り安定的なリソースの確保が求められている。疾患レジストリの運営には、まず基盤としてのシステムの維持・管理が必要となる。さらに、データ入力費用を始めとする人件費や検査費用も想定される。例えば、DMD 自然歴研究では歩行試験の測定値の信頼性担保のため、一部の医療機関に研究代表者所属機関より理学療法士を派遣している。このように、疾患レジストリの運用には費用がかかることから、疾患レジストリを外部対照群として製薬企業が利活用する際には、製薬企業に応分の費用負担が求められることは必然と考えられる。今回インタビューを実施した4つの疾患レジストリとも、利活用に費用が発生する。利活用費用としては、年間のシステム維持・管理費用+人件費+事務手数料を年間の利活用申請数で割った金額が見込まれるが、明確な金額は示されなかった。ただし、データ量による費用の増減は想定されておらず、原則工程数に依存するとの回答が多かった。支払い方法（1件ごとの支払い/年会費としての支払い）については、現在検討中との回答が多かった。

SCRUM-Japan では、SCRUM-Japan-RWD の情報利用は、最初の共同研究契約のみで可能であるが、申請用資料としての利活用は SCRUM-Japan-RWD に参画し、さらに規制対応前向きレジストリ（SCRUM-Japan Registry）の契約を締結した企業に限定している。Remudy では、新規の疾患レジストリ構築研究では立ち上げ・運営に参画している企業とそれ以外の企業とでは金額に差を付けることを想定しており、将来的にはコンソーシアム化も念頭に置いているとのことであった。RADDAR-J では、データ利活用=疾患レジストリの構築であるため、企業は疾患レジストリ保有者の共同研究者となる必要がある。いずれもデータ収集前の段階から、企業側に疾患レジストリ構築への資金提供が求められている。

一方で、疾患レジストリデータの収集のためには参加施設の協力が重要であるが、従前は参加医師のモチベーションに頼るところが多かったと思われる。しかし、データ入力に要する労力やデータに求められる品質を担保するためには、相応のインセンティブが必要となってくる。

DMD 自然歴研究では、医師に研究費を提供している。SCRUM-Japan では登録患者数に応じ、1例ごとの研究費提供を開始している。C-CAT では、データ提供した医療関係者のみがアクセス可能な検索ポータルサイトの開設を計画中である。この検索サイトを使うことで、自施設の患者と類似した患者の治療経過や予後、新たな治療の受け皿を検索することができ、インセンティブに繋がる可能性がある。また、エキスパートパネルに提出する症例サマリの自動作成も検討中であり、医師の負担軽減を図っている。RADDAR-J では、疾患レジストリ保有者に標準文書や EDC を提供しているが、入力医師に直接のインセンティブは提供しておらず、仕組み作りが必要との見解である。一方、C-CAT ではアカデミア、企業の研究者向けに個人を特定しうる情報を含まない範囲で患者を検索できるサイト（例えば「メラノーマ、BRAF 変異あり」で検索すると、該当

例数や概要が表示される) 及び、検索者の所属施設等に制限・審査を設け、個人を特定しうる情報を含んだ検索システムも検討中である。

RADDAR-J では、疾患レジストリと企業の協業を促進する目的で2つの新たな取り組みを計画中である。一つは「製薬企業とのマッチング」であり、企業マッチングを希望する疾患レジストリを公開し、企業がターゲットとする疾患条件を擦り合わせる構想である。もう一つは「難病班と製薬企業の連携をコーディネートするベンチャーの創立」である。疾患レジストリ保有者や RADDAR-J が企業と直接交渉するのではなく、コーディネート専門のベンチャーを仲介させることにより、より効率的な研究促進が見込まれる。

製薬企業と疾患レジストリ保有者との協力体制には、検討中の要素が多く、盤石な基盤づくりはこれからであるが、Win-Win な関係を目指して、両方で協力しあう姿勢が必要と思われる。

7 おわりに

今回、外部対照群として疾患レジストリを活用して承認申請に利用する可能性を検討し、4つの疾患レジストリ保有者にインタビューを行った。特定領域の疾患レジストリは極めて貴重な臨床データであり、特に対照群を設定することが困難な疾患における外部対照群として利活用できれば、その意義は大きい。一方で、日本では未だ規制当局のガイドラインが存在しないため

(2019年12月現在)、それぞれの疾患レジストリ保有者が手探りで疾患レジストリの構築を進めている状況と推察された。なお、今回インタビューを行った疾患レジストリ保有者はいずれも、疾患レジストリデータの利活用（治験の外部対照群としての利用を含む）や製薬企業との協業に対して積極的に取り組んでいる。しかしながら、今回検討対象としなかった他の疾患レジストリに関しては状況が大きく異なる可能性もあり、本報告書の一般化可能性には限界があることに留意する必要がある。

インタビューを通して、各疾患レジストリ保有者の基本的な姿勢は変わらないものの、対応方法や方針に幾つかの違いがみられた。例えば、SCRUM-Japan や Remudy, DMD 自然歴研究では、規制対応を念頭に前向きレジストリの構築を始めており、主要評価項目となるような有効性評価項目を収集している。一方、いずれの疾患レジストリにおいても、安全性情報を含めたその他の項目の収集は限定的であり、網羅的な情報収集は困難である。また、SDV 等、モニタリングや監査への対応は疾患レジストリによっても異なり、必ずしも治験と同等のレベルで行われている訳ではない。これは、疾患レジストリが、まさに臨床現場での RWD の収集を目的としていること、そして、限られた臨床現場のリソースを利用して運営されていることが主な理由である。疾患レジストリは期間限定の治験とは異なり、疾患の理解と治療法の向上を目的として継続的に取り組むものであることから、治験と同レベルのデータ項目や品質担保を一律に求めたのでは、疾患レジストリを活用する意義が失われてしまう。よって、治験に係る規制をそのまま疾患レジストリに当てはめることは適切ではなく、データの収集項目及び品質に関して、理想的な到達点と実現可能な到達点とのバランスをどのように取るのか、十分な議論が必要であろう。少なくとも今回インタビューを実施した疾患レジストリ保有者からは、企業側からの意見を求める声が大きかったのが現状であった。

他の RWD と同様に、疾患レジストリの利活用目的にはエビデンス創出や市場調査等も考えられるが、今後、特に医薬品開発において、疾患レジストリ保有者と企業との連携が不可欠であり、企業とアカデミアとの協力・意見交換により、より利活用可能な疾患レジストリの在り方を明確にしていくことが重要であろう。加えて、PMDA の平成31年度計画¹⁾によれば、「レジストリデータについて、医薬品の承認申請等へ活用するためのガイドライン及び信頼性を確保するための考え方に関するガイドラインの素案の作成を進める」とあり、規制当局側の動向にも注視する必要がある。疾患レジストリ保有者と製薬企業、規制当局の全てにとって Win-Win の関係

性を築き、疾患レジストリを用いた医薬品の承認申請を実現することで、患者さんへの貢献に繋がることを期待したい。

¹⁾PMDA 平成 31 年度計画（案）【概要】
[www.pmda.go.jp/files/000228849.pdf]
(accessed January 2020)

謝辞

本タスクフォースによるインタビューにご協力いただいた SCRUM-Japan, Remudy, C-CAT, RADDAR-J の皆様に深く感謝いたします。

臨床評価部会 2019年度 タスクフォース2

資料作成者

	ファイザー株式会社	東郷 香苗	(リーダー)
○	エーザイ株式会社	大道寺 香澄	(サブリーダー)
	杏林製薬株式会社	前田 章太郎	(サブリーダー)
	田辺三菱製薬株式会社	石井 学	(サブリーダー)
○	アッヴィ合同会社	浅部 伸一	
○	MSD 株式会社	岸下 奈津子	(~2020年3月)
	協和キリン株式会社	野村 一暢	
	グラク・ミスクライン株式会社	俵 陵輔	
	株式会社三和化学研究所	中澤 徹	
	千寿製薬株式会社	岩田 彩奈	(~2019年10月)
	大正製薬株式会社	島崎 聡立	
○	大日本住友製薬株式会社	松井 智均	(~2020年1月)
	鳥居薬品株式会社	長谷川 輝	(~2020年3月)
	日本イーライリリー株式会社	吉澤 健一	
	日本化薬株式会社	田中 真衣	
	日本ベーリンガーインゲルヘルム株式会社	阪本 亘	
	ノバルティス ファーマ株式会社	三森 信幸	
○	株式会社ヤクルト本社	小林 慎吾	
	ヤンセンファーマ株式会社	大手 辰哉	

○：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
前部会長	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
担当		
副部会長（前推進委員）	田畑 智之	E Aファーマ株式会社
政策委員（前副部会長）	今井 康彦	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
推進委員	實 雅昭	バイエル薬品株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会菊地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。