

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 年 6 月

日 本 製 薬 工 業 協 会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

目次

1 はじめに.....	6
2 疾患レジストリに関する国内外の概況.....	8
2.1 国内の動向.....	8
2.1.1 国内に存在する疾患レジストリの現状.....	8
2.1.2 新薬開発への取組み.....	9
2.2 欧米の動向.....	11
2.2.1 米国の疾患レジストリに関する取組み.....	11
2.2.2 欧州の疾患レジストリに関する取組み.....	12
2.2.3 欧米を含む国際的な取組み.....	13
3 医薬品開発における国内外の疾患レジストリの活用状況.....	15
3.1 神経・精神疾患.....	16
3.1.1 Feasibility Assessment.....	16
3.1.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	17
3.1.3 患者リクルート.....	17
3.1.4 まとめ.....	18
3.2 希少疾患・難病.....	20
3.2.1 Historical Control.....	20
3.2.2 申請データ.....	20
3.2.3 市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	22
3.2.4 患者リクルート.....	23
3.2.5 その他/エビデンス構築.....	25
3.2.6 まとめ.....	25
3.3 小児疾患.....	28
3.3.1 申請データ.....	28
3.3.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	28
3.3.3 その他/エビデンス構築/費用対効果.....	28
3.3.4 まとめ.....	28
3.4 がん.....	29
3.4.1 申請データ.....	29
3.4.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	30
3.4.3 患者リクルート.....	30
3.4.4 その他/費用対効果.....	30
3.4.5 その他/プラットフォーム.....	31
3.4.6 その他/新薬開発のためのゲノム医療データベース.....	32
3.4.7 まとめ.....	33
3.5 生活習慣病.....	34
3.5.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	34
3.5.2 その他/費用対効果.....	35
3.5.3 その他/Pragmatic trial.....	35
3.5.4 その他/Electronic Medical Record (EMR) を利用した Pragmatic trial.....	36
3.5.5 その他/医療機器分野における Pragmatic trial.....	36
3.5.6 まとめ.....	37
3.6 泌尿器・内臓疾患.....	38
3.6.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	38
3.6.2 その他/エビデンス構築.....	38
3.6.3 まとめ.....	39
3.7 感染症.....	40
3.7.1 申請データ.....	40

3.7.2	その他/費用対効果.....	40
3.7.3	その他/研究・開発促進.....	40
3.7.4	その他/創薬.....	40
3.7.5	その他/プラットフォーム.....	41
3.7.6	まとめ.....	41
3.8	免疫・アレルギー疾患.....	42
3.8.1	市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	42
3.8.2	その他/エビデンス構築.....	42
3.8.3	まとめ.....	42
3.9	再生医療.....	43
3.9.1	市販後医薬品の有効性/安全性の評価.....	43
3.9.2	その他/研究・開発促進.....	44
3.9.3	まとめ.....	44
4	現状分析と考察.....	45
4.1	疾患レジストリの活用状況.....	45
4.2	国内の環境変化.....	45
4.3	疾患レジストリの継続性.....	46
5	おわりに.....	47
付録	各疾患におけるレジストリの活用事例まとめ.....	48

略語一覧表

略号及び用語	内容
本タスクフォース	臨床評価部会 2018 年度タスクフォース 1
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme, アンジオテンシン変換酵素
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
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ART	Anti-retroviral Therapy, 抗レトロウイルス療法
AUA	American Urology Association, アメリカ泌尿器科学会
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIN	Clinical Innovation Network, クリニカル・イノベーション・ネットワーク
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia, 慢性リンパ性白血病
CML	Chronic Myelogenous Leukemia, 慢性骨髄性白血病
CMV	Cytomegalovirus, サイトメガロウイルス
CNS	Central Nervous System, 中枢神経系
DMD	Duchenne Muscular Dystrophy, デュシェンヌ型筋ジストロフィー
EBV	Epstein-Barr Virus, エプスタイン・バー・ウイルス
EMA	European Medicines Agency, 欧州医薬品庁
ENCePP	European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
ET	Essential Thrombocythemia, 本態性血小板血症
EU	European Union, 欧州連合
FDA	U.S. Food and Drug Administration, アメリカ食品医薬品局
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor, ヒト上皮増殖因子受容体
HHV	Human Herpes Virus, ヒトヘルペスウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus, ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制調和国際会議
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum, 国際医療機器規制当局フォーラム
IMI	Innovative Medicines Initiative, 革新的医薬品イニシアティブ
LAM	Lymphangioliomyomatosis, リンパ脈管筋腫症
LGS	Lennox-Gastaut Syndrome, レノックス・ガストー症候群
MID-NET	Medical Information Database Network
MG	Myasthenia Gravis, 重症筋無力症
MS	Multiple Sclerosis, 多発性硬化症
NC	National Center, 国立高度専門医療研究センター
NCI	National Cancer Institute, アメリカ国立がん研究所

略号及び用語	内容
NIH	National Institutes of Health, アメリカ国立衛生研究所
OS	Overall Survival, 全生存期間
PCI	Percutaneous Coronary Intervention, 経皮的冠動脈形成術
PD	Peroxisomal Diseases, ペルオキシソーム病
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, 進行性多巣性白質脳症
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 発作性夜間ヘモグロビン尿症
PRO	Patient Report Outcome, 患者報告アウトカム
PTCL	Peripheral T-cell Lymphoma, 末梢性 T 細胞リンパ腫
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders, 移植後リンパ増殖性疾患
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial, ランダム化比較試験
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
SED	Single Enzyme Defects, 単一酵素欠損
SMA	Spinal Muscular Atrophy, 脊髄性筋萎縮症
TASTE 試験	The Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia trial
UNOS	United Network for Organ Sharing

1 はじめに

近年、医療ニーズ及び市場性の変化に伴い、新規医薬品の開発ターゲットが市場規模の大きい生活習慣病領域から、難治性・希少疾患といったアンメットメディカルニーズ領域に変わりつつある。このような疾患では、新薬開発の難度が高い。また、研究開発費用の高騰が課題の一つであり、1新薬あたり約3,000億円のコストが掛かるとの試算¹⁾もある。このような研究開発費用の高騰は、患者の新薬へのアクセスや医薬品の安定供給に影響し、また、社会保障費の増大にも繋がる懸念がある。そのため、各国の規制当局や製薬企業では、研究開発の効率化や加速化、コスト削減の手法の一つとして、疾患レジストリをはじめとしたリアルワールドデータ（Real World Data : RWD）を活用する新たな医薬品開発の手法が検討されている^{2),3)}。例えば、スウェーデンでは、2013年に疾患レジストリを活用したランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial : RCT）を実施し、1症例あたり50米ドルのコストで済んだというレポート⁴⁾が出された他、実際に医薬品や医療機器開発への活用事例も出てきている⁵⁾。

薬事規制の面では、RWDを活用した様々な研究デザインへの対応と、それにより創出されるエビデンスの品質水準の確保のため、2017年1月に医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : ICH）が公表したGCP Renovationにおいて、RWDを用いた研究デザインにより創出したエビデンスを、薬事承認申請に用いる方針が示された⁶⁾。それに先行して、米国では2016年12月に21st Century Cures Actが成立し、特に医薬品開発においては既承認薬の適応拡大や市販後安全性調査などの薬事承認申請にRWDの活用を進める方針が示されている⁷⁾。また、国内でも独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）相談枠の新設の動きがあるなど、疾患レジストリ活用への期待が高まっている。

現在、国内外において医療機関や学会等を中心に様々な疾患レジストリの構築が進められており、アカデミアや行政、企業がそれらのデータを活用している⁸⁾。医薬品開発においては市場性調査や患者リクルートなどへの活用が既に始まっており、将来的には外部対照や市販後調査等への活用も期待されている。一方で疾患レジストリの活用を進めるためには、収集するデータの標準化や質の確保を進め、二次利用に適した疾患レジストリの構築が望まれている⁹⁾。

疾患レジストリの総数としては、国内で約500件、海外では約4,500件と、非常に多く存在していることが報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。しかしそれらの疾患レジストリが、どのようなデータを含み、どのように活用されているのか、調査し報告されたものはほとんどない。

そこで本タスクフォースではいくつかの報告例^{8),13)-16)}を参考に、疾患レジストリを「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」として定義し、医薬品開発の観点から、各疾患レジストリの活用の可能性やあるべき姿を検討する目的で、国内外の各疾患レジストリにおける活用状況を調査した。本報告書の2章では疾患レジストリを取り巻く国内外の概況をまとめ、3章では疾患レジストリの医薬品開発への活用状況を疾患領域別に記載した。更に4章ではこれらの内容を踏まえて、疾患レジストリの活用状況や疾患レジストリを取り巻く環境の変化を様々な角度から分析し、医薬品開発の視点で考察をまとめた。

本報告書が国内の疾患レジストリの発展と、医療現場やアカデミアの医学研究はもとより、製薬企業の医薬品開発における疾患レジストリの活用促進の一助となれば幸いである。

参考文献

1. Tufts Center for the Study of Drug Development - Cost of Developing New Drugs, Nov 18, 2014
2. 第2回医薬品医療機器制度部会資料 1-1「革新的な医薬品・医療機器等への迅速なアクセス確保・安全対策の充実」
[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/02_2.pdf]. 2018.
3. 第2回 臨床開発環境整備推進会 資料 4-1 日本製薬工業協会
[https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000097312_1.pdf]. 2016.
4. Michael S. Lauer, et al., The Randomized Registry Trial - The Next Disruptive Technology in Clinical Research?. N Engl J Med 2013; 369: 1579-1581
5. 堀明子, 医薬品医療機器総合機構 レギュラトリーサイエンス推進部, レギュラトリーサイエンスの観点から.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000213538.pdf>]. 2016.
6. The International Council for Harmonisation. ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6. In: The International Council for Harmonisation 2017.
7. The US Government. 21st Century Cures Act. In: The Department of Health and Human Services, 2016.
[<https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf>]
8. 政策研ニュース No.52 患者レジストリを中心とした Real World Data の活用ー臨床試験の効率化から、その先へー
[<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-52.pdf>]. 2017.
9. 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所, 医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.3
[http://www.jpma.or.jp/opir/journal/pdf/journal_003.pdf]. 2018.
10. 第4回 臨床開発環境整備推進会資料 1-2 国土班 資料
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000197755.pdf>]. 2018.
11. Orphanet Report Series-Rare Disease Registries in Europe-May 2018
[<http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>]
12. RoPR (Registry of Patient Registries) (2018年12月20日時点)
[<https://patientregistry.ahrq.gov/>]
13. Use of Real - World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices.
[<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>]
14. Initiative for patient registries Strategy and pilot phase.
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/other/2015/10/WC500195576.pdf]
15. Carroll JD, et al: The STS-ACC transcatheter valve therapy national registry: A new partnership and infrastructure for the introduction and surveillance of medical devices and therapies. J Am Coll Cardiol 62: 1026-1034, 2013.
16. 第4回 臨床開発環境整備推進会議 議事録.
[<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000209162.html>]. 2018

2 疾患レジストリに関する国内外の概況

疾患レジストリは設立目的に基づき国内外に様々なものが存在している。例えば、国が運営し疾患の病態に関する医学的な情報を収集するものや、患者団体が運営し医療費などの福祉的な情報を収集するものなどがある。

疾患レジストリの医薬品開発への活用事例を述べる前に、急速な変化が進む疾患レジストリを取り巻く環境を理解するため、本章では国内外の概況を以下に述べる。

2.1 国内の動向

2.1.1 国内に存在する疾患レジストリの現状

国内では、疾病の現状把握、実臨床における治療成績の検討等を目的として、主に学会や国立高度専門医療研究センター（National Center : NC）主導で数多くの疾患レジストリが構築されている。表 2-1 に国内の疾患レジストリの一例を示す。

表 2-1 国内の疾患レジストリの一例

対象疾患・患者集団	疾患レジストリ名	運営主体	備考
再生医療等製品	NRMD	日本再生医療学会	PMDA、AMED 支援
筋ジストロフィー等	Remudy	国立精神・神経医療研究センター	CIN 構築支援
脳神経外科入院患者	JND	日本脳神経外科学会	
筋萎縮性側索硬化症	JaCALS	名古屋大学	
がん	SCRUM-Japan	国立がん研究センター	
希少がん	MASTER KEY	国立がん研究センター	
糖尿病	J-DREAMS	国立国際医療研究センター/日本糖尿病学会	
補助人工心臓	J-MACS	日本胸部外科学会	
カテーテル大動脈弁治療	TAVI Registry	経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会	
内視鏡検査・治療	JED Project	日本消化器内視鏡学会	
心臓血管外科手術	JCVSD	日本心臓血管外科手術データベース機構 日本心臓血管外科学会他	
手術・外科系治療	NCD	日本外科学会	

この他、国が主導している疾患レジストリでは全国がん登録制度や指定難病患者データベースがある。

全国がん登録制度は 2016 年 1 月から施行された「がん登録等の推進に関する法律」に基づく登録制度であり、患者数や罹患率、生存率、治療効果等の基礎情報を国立がん研究センターで管理している¹⁾。

指定難病患者データベースは、2015 年 1 月から施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき、治療研究の推進や医療の質向上を目的に、331 疾病（2018 年 4 月現在）の難病に関する情報を収集している²⁾。

2.1.2 新薬開発への取組み

国内における医薬品開発の効率化に向けた RWD 活用の取組みとして代表的なものが、厚生労働省及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development: AMED）が進めているクリニカル・イノベーション・ネットワーク（Clinical Innovation Network: CIN）である。疾患登録システムを活用した効率的な治験・市販後調査・臨床研究体制の構築を、産官学の連携により推進することを目的としており、表 2-1 中の「CIN 構築支援」で示した国立がん研究センターの SCRUM-Japan をはじめとした国内のレジストリを対象に、主に以下の 4 つの方法で活用すべく検討が進められている³⁾。

- A) 市場性調査：患者数、地域分布などから、日本での医薬品開発可能性を検討
- B) 患者リクルート：登録された患者を、治験・臨床研究に効率的に組み入れ
- C) 治験対照群：患者自然歴を把握し、治験の対照群として利用（Single Arm 試験）
- D) 市販後安全性調査：市販後、副作用の発生状況などを把握

2015 年度には NC や医療基盤・健康・栄養研究所において構築されているレジストリに対する共通の課題を検討するために、厚生労働科学特別研究事業（武田班）が設置された。その研究報告書の中で、疾患レジストリの具体的な役割として（1）市場調査、（2）治験実施可能性の調査、（3）治験計画の作成、（4）治験への患者リクルート、（5）治験対照群の設定、（6）製造販売後調査、安全性対策が挙げられ、特に（5）治験対照群の設定及び（6）製造販売後調査、安全性対策は継続して検討が必要と提言された。また、CIN 推進の枠組みとして、ワンストップ・サービスを実現するような中央支援センターの構築、登録項目の標準化等も提言された⁴⁾。

上記の研究報告を受けて、各疾患レジストリの横断的な課題を検討するために、3 つの横串研究（武田班、林班、国土班）が行われている。武田班では、疾患レジストリの情報収集及び情報公開、疾患レジストリ及び治験ネットワークの連携、個人情報保護法への対応、費用負担のあり方が検討されている⁵⁾。また、林班では疾患レジストリを利用した研究デザイン及び承認審査の観点からの信頼性基準が検討されており、（1）患者レジストリの設計・運用に関する事項、（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の 2 つの側面からまとめられた「患者レジストリデータを承認申請資料で活用する場合の信頼性に関する考え方（案）」が提示されている^{6),7)}。更に、CIN 推進拠点として立ち上がった国土班ではレジストリ情報統合拠点の構築が進められており、各学会等を対象に患者レジストリ及びコホート研究に関する調査が行われた⁸⁾。2018 年 7 月 12 日に開催された「AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業公開シンポジウム」にて調査結果が報告されており⁹⁾、対象疾患ごとのレジストリ構築数が図 2-1 の通り示され、「新生物」や「精神および行動の障害」、「筋骨格系および結合組織の疾患」でレジストリ構築数が多かった。

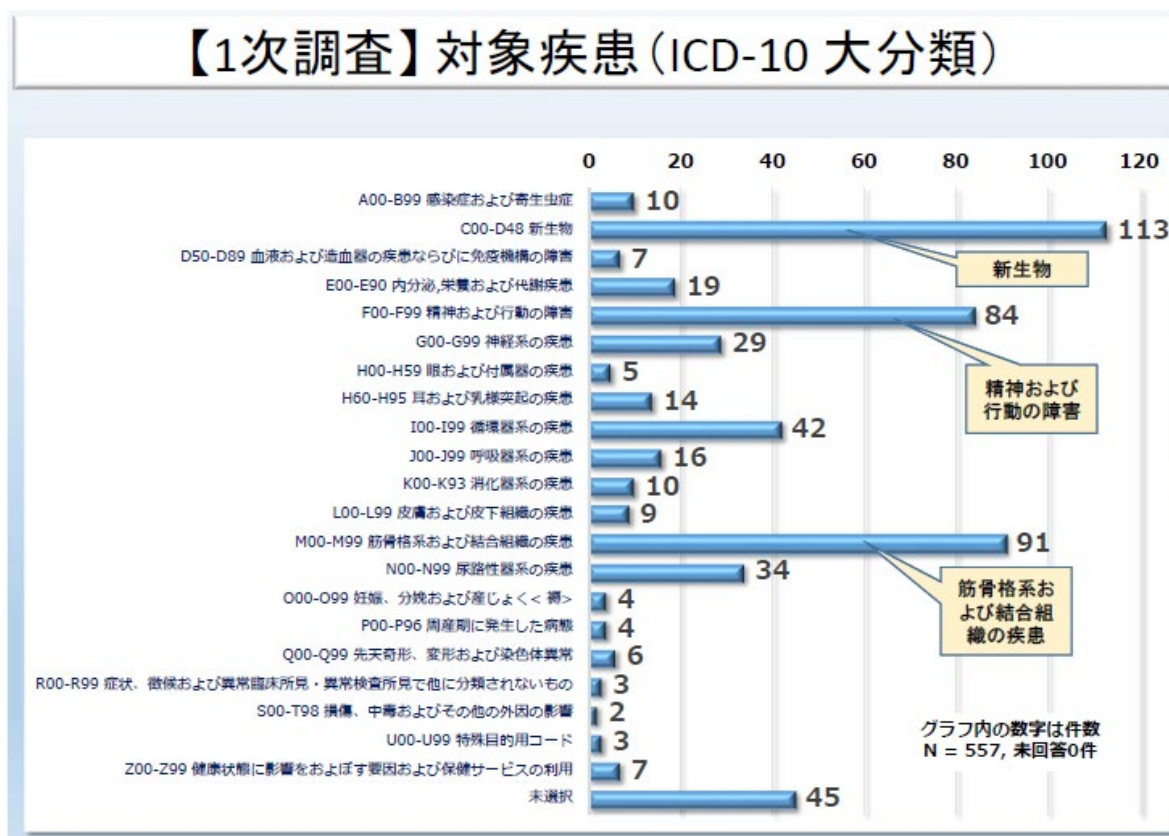


図 2-1 国土班のアンケート調査結果

更に、新規の CIN 推進事業として「企業ニーズを踏まえたレジストリの改修及び活用」が始まった¹⁰⁾。本事業では、開発が進んでいない領域（小児疾患、希少疾患・難病等）のレジストリを保有している機関とそのレジストリを活用したい企業とを AMED を介してマッチングし、企業ニーズに応じてレジストリを改修し活用を進めることを目的としている。活用事例としては、治験対照群やヒストリカルコントロールデータ、生体試料に紐づくデータ、製造販売後調査等が挙げられている。

また、市販後の安全性監視やリスク・ベネフィット評価などに活用できる大規模医療情報データベースシステムである Medical Information Database Network (MID-NET) と CIN を連携させ、治験・臨床研究や医薬品の開発、安全対策等に活用することが「経済財政運営と改革の基本方針 2018」や「未来投資戦略 2018」に明記されており^{11),12)}、国策としても疾患レジストリの活用に向けた環境整備が進められている。

2017 年 10 月 20 日に発出された「条件付き早期承認制度」では、承認条件として求められる市販後調査に MID-NET 等の医療情報データベースや患者レジストリ等を活用できることが明記されている¹³⁾。本制度では、表 2-2 に示す 4 条件を満たす品目について、検証的臨床試験の成績を求めることなく承認した上で、承認条件として製造販売後に有効性及び安全性の再確認等に必要な調査等の実施を求めている。

表 2-2 条件付き早期承認制度の対象品目選定のための 4 条件

(1) 以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること 1) 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）であること 2) 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること 3) その他
(2) 以下に分類して総合的に評価した結果、医療上の有用性が高いと認められること 1) 既存の治療法、予防法又は診断法がないこと 2) 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法又は診断法より優れていること
(3) 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されること
(4) 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性、安全性が示されると判断されること

2.2 欧米の動向

2.2.1 米国の疾患レジストリに関する取組み

米国では新しい治療法の開発及び臨床現場への迅速な導入を目的とした 21st Century Cures Act が 2016 年 12 月に成立した¹⁴⁾。本法では「全ての場合に二重盲検ランダム化試験を求めることが良い方法なのか」と問いかけており、1980 年代に比べ新薬開発費用が 2 倍になり、10 億米ドルを超えていることも指摘されている。そのような背景のもと、アメリカ食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration : FDA) の承認プロセスの改善を求め、疾患レジストリなどの RWD の積極的な活用が謳われている。また、法成立後 5 年以内に製薬企業に向けてリアルワールドエビデンス (Real World Evidence : RWE) の活用に関するガイダンスを出すことも求めている。これを受け、FDA は 2018 年 12 月に、既承認薬に対する適応の追加や承認条件としての製造販売後臨床試験をサポートする RWE の可能性を評価した「FRAMEWORK FOR FDA'S REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM」を発出した¹⁵⁾。この中で、これまでの RWE の具体的な活用事例、FDA の意思決定に利用できるデータの信頼性と妥当性、RWD を活用した研究デザイン等が記載されている。

2016 年 12 月には「Real-World Evidence—What Is It and What Can It Tell Us?」と題した RWE に関する論文が FDA の Rachel 氏らにより発表された¹⁶⁾。その中で RWE は従来の臨床試験の枠組み以外のソース（電子診療データやレセプトデータ、疾患レジストリ等）から得られるヘルスケアに関する情報であり、従来のコントロールされた臨床試験では得ることが難しい実臨床下での患者情報を、効果的かつ安価に補完できる可能性がある一方、RWE には交絡やデータの品質、バイアスの問題があることも指摘している。

医療機器では、2017 年 8 月に FDA から企業及び FDA の職員に向けて FDA の意思決定をサポートする RWE の活用に関するガイダンスが発出された¹⁷⁾。本ガイダンスの中で、RWE の定義、活用目的、妥当性、信頼性に関して述べられており、活用目的としては前向き試験を行うための仮説形成、Historical Control 等が挙げられている。

また、米国の保健福祉省に設置された Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) は、2007 年に疾患レジストリを構築・運用する側の参考図書として「Registries for Evaluation Patient Outcomes-A User's Guide」を発行し、2014 年には 3rd Edition として改訂されている¹⁸⁾。本図書で

は、疾患レジストリのデザイン・運営・分析・評価のための包括的な指針が記載されており、具体的な事例も挙げられている。

2.2.2 欧州の疾患レジストリに関する取組み

欧州では安全で有効な医薬品開発の迅速化を図ることを目指し、産官学の枠組みである革新的医薬品イニシアティブ（Innovative Medicines Initiative：IMI）が2008年に設立された¹⁹⁾。2018年10月現在、IMIでは107もの医薬品開発プロジェクトが立ち上がっており、疾患レジストリを構築するプロジェクトもIMIの活動として含まれている。例えば、PRECISESADSでは様々な自己免疫疾患の分子的原因とその臨床症状に関するデータを収集するため、約2,300万ユーロの予算を計上し2014年2月から症例登録が開始され、2017年11月に2,871例を集積し症例登録が完了している^{19),20)}。APPROACHでは変形性関節症の様々なフェノタイプを同定するため、2015年1月から2020年11月の期間、約1,725万ユーロの予算で、変形性関節症の有無を問わず10,000例の集積を目指している^{19),21)}。

規制当局の取組みとして、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）では2006年に希少疾患に対する試験デザインに関するガイドラインが作成されている²²⁾。その中でRCTの実施が難しい場合、疾患レジストリは、病態の自然経過に関する情報、すなわちHistorical Controlとなりうる事が記載されている。

更に、EMAからは2015年には既存のレジストリの活用方法、規制上の意思決定に使える質の高い新規のレジストリの構築を促進するために「Initiative for patients registries」が発表された²³⁾。その中で、既存のレジストリを現在の規制の枠組みの中で活用することが重要であると述べられており、レジストリ活用の手順として、

- (1) 企業、規制当局による早期対話
- (2) 市販後に追加で集める必要なデータの検討
- (3) レジストリを含む既存のデータソースの同定と評価
- (4) レジストリを通じて適切なデータや情報の収集を検討
- (5) -a 既存のレジストリの改訂
- (5) -b 新規レジストリの計画

が挙げられている。併せて、European Union Committee of Experts on Rare Diseases（EUCERD）からは最低限必要な収集項目に関する標準が発表されており、レジストリの情報を国際的に連携させるための環境が整備されつつある²⁴⁾。

また、EMAはEuropean Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance（ENCePP）を組織してレジストリの情報を集約している²⁵⁾。ENCePPでは、薬剤疫学及び薬剤安全性監視の専門家、データベース、レジストリ、研究機関などが登録されている。EMAと共同でThe European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies（EU PAS Register）を創設し、無償でアクセスできる医薬品の市販後研究レジストリを公開しており、RWEを得る上で中心的な役割を果たしている。なお、ENCePPでは、レジストリの集約以外に薬剤疫学研究のプロトコールに対するチェックリストや薬剤疫学研究の方法論に関するガイドラインも発出している。

2.2.3 欧米を含む国際的な取組み

医療機器では、国際医療機器規制当局フォーラム（International Medical Device Regulators Forum : IMDRF）により、レジストリの構築・活用について国際整合化も進みつつある。

IMDRF は、医薬品でいう ICH に相当する団体であり、医療機器規制の国際調和を推進するため 2011 年 10 月に設立され、管理委員会 10 の国と地域〔日本、米国、欧州連合（European Union : EU）、中国、豪州、カナダ、ブラジル、ロシア、シンガポール、韓国〕の規制当局等の代表者が参加して、ガイダンスの作成と各国規制への取込みを推進している²⁶⁾。

2016 年 9 月、IMDRF は医療機器の評価に活用可能なレジストリの基本要件をまとめた国際的なガイダンスを発表した²⁷⁾。IMDRF はその後も、2017 年 5 月にレジストリデータを活用する方法論に関するガイダンスや²⁸⁾、2018 年 5 月に薬事上の利用目的に応じたレジストリの構成要素に関する国際標準的な評価ツール等を相次いで発表している²⁹⁾。具体的には、承認申請に活用する場合のレジストリの構成要素として、

- (1) 活動を適切な方法で実施するためのガバナンス
- (2) 適切なデータ収集方法（収集手順が明確等）
- (3) 品質管理システム
- (4) データ活用につながる方法論

を保持していることが強く推奨されている²⁹⁾。

参考文献

1. 厚生労働省 がん登録
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/kenkou/gan/gan_toroku.html]
2. 厚生労働省 難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針
[<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000099473.pdf>]
3. 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所 医療健康分野のビッグデータ活用研究会報告書 vol.3
[http://www.jpma.or.jp/opir/journal/pdf/journal_003.pdf]
4. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 行政政策研究分野 厚生労働科学特別研究: 国立高度専門医療研究センター（ナショナルセンター）等において構築する疾患登録システム（患者レジストリ）を基盤とした、新たな治験・臨床研究の推進方策に関する研究.国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 武田 伸一
[<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD01.do?resrchNum=201504018A>]
5. 第 4 回 臨床開発環境整備推進会議. 資料 1-1 武田班 資料
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000197754.pdf>]
6. 第 4 回 臨床開発環境整備推進会議. 資料 1-3 林班 資料
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000197756.pdf>]
7. シンポジウム「患者レジストリを薬事制度化で活用するためのデータの考え方」配付資料
8. 第 4 回 臨床開発環境整備推進会議. 資料 1-2 国土班 資料
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000197755.pdf>]
9. AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業公開シンポジウム. 2-5「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」
[<https://www.amed.go.jp/content/000037339.pdf>]
10. 第 4 回 臨床開発環境整備推進会議. 資料 4 事業実施体制及び平成 30 年度予算案等
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000197764.pdf>]

11. 経済財政運営と改革の基本方針 2018（平成 30 年 6 月 15 日閣議決定）
[https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2018/2018_basicpolicies_ja.pdf]
12. 未来投資戦略 2018（平成 30 年 6 月 15 日閣議決定）
[https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/miraitousi2018_zentai.pdf]
13. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長，医薬品の条件付き早期承認制度の実施について（薬生薬審発 1020 第 1 号）
[<https://www.pmda.go.jp/files/000220723.pdf>]
14. 21st Century Cures Act. 2016. Public Law 114-255, 114th Congress, December 13, 2016
[<https://www.congress.gov/114/plaws/publ255/PLAW-114publ255.pdf>]
15. U.S. Food & Drug Administration. FRAMEWORK FOR FDA'S REAL-WORLD EVIDENCE PROGRAM
[<https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RealWorldEvidence/UCM627769.pdf>]
16. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us?. N Engl J Med. 2016; 375(23): 2293-2297
17. U.S. Food & Drug Administration. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision - Making for Medical Devices
[<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm513027.pdf>]
18. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, et al. Registries for Evaluating Patient Outcomes, 3rd edition. 2014
19. Innovative Medicines Initiative.
[<http://www.imi.europa.eu/>]
20. PRECISEADS.
[<http://www.precisesads.eu/>]
21. APPROACH.
[<https://www.approachproject.eu/>]
22. GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS. EMA
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf]
23. Initiative for patient registries. EMA.
[https://www.ema.europa.eu/documents/other/initiative-patient-registries-strategy-pilot-phase_en.pdf]
24. MINIMUM DATA SET FOR RARE DISEASE REGISTRIES. European Union Committee of Experts on Rare Diseases.
[http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2015/03/WP8_Registries_MDS.pdf]
25. the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance
[<http://www.encepp.eu/>]
26. International Medical Device Regulators Forum
[<http://www.imdrf.org/>]
27. Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools. IMDRF/Registry WG/N33, 30 September 2016.
[<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-160930-principles-system-registries.pdf>]
28. Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data. IMDRF/Registry WG/N42, 16 March 2017.
[<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-methodological-principles.pdf>]
29. Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making. IMDRF/Registry WG/N46, 27 March 2018.
[<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-180327-usability-tools-n46.pdf>]

3 医薬品開発における国内外の疾患レジストリの活用状況

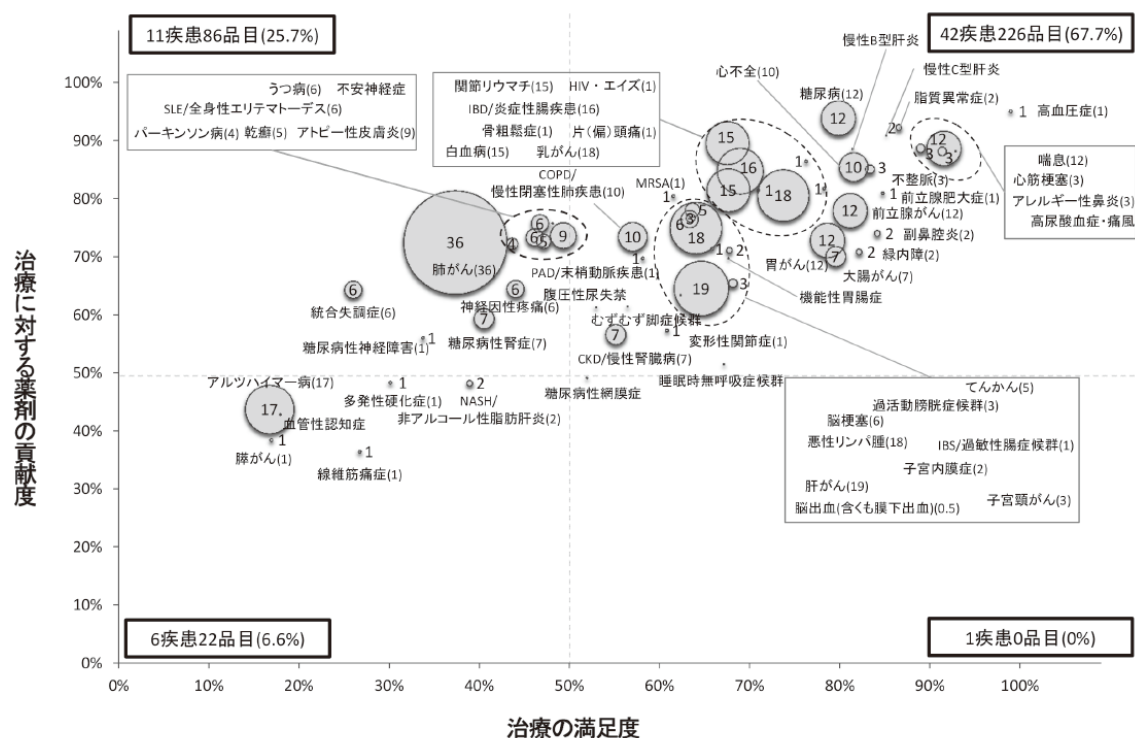
本章では、医薬品開発における疾患レジストリの活用について疾患領域別に調査した約 80 事例の結果をまとめた。その半数は「希少疾患・難病」、「がん」（特に希少がん）の事例であった。

調査対象疾患は治療満足度・薬剤費貢献度（2014 年度調査結果）¹⁾別にみた新薬開発件数疾患一覧（2017 年 6 月時点）²⁾を参考に抽出した。治療満足度・薬剤費貢献度について、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団（HS 財団）は重篤な疾患、Quality of Life（QOL）を著しく損なう疾患、患者数の多い疾患、社会的に影響の大きい疾患として 60 の重要な疾患を特定し調査を実施した。図 3-1 では日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所が製薬企業 20 社の国内開発品目（第 I 相試験から申請中迄）を集計した。該当の開発件数は 334 件で、開発件数が多い順に肺がん、肝がん、悪性リンパ腫、乳がんであった。治療満足度及び薬剤貢献度がともに 50%以下の 6 疾患の中で開発件数が最も多いのはアルツハイマー病で治療満足度は 50%以下だが、薬剤貢献度が高いものに統合失調症が含まれていた。治療満足度及び薬剤貢献度がともに 50%以上の疾患には炎症性腸疾患、関節リウマチ、喘息などの免疫・アレルギー疾患、肝炎・ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus：HIV）などの感染症、また開発件数は一桁台の疾患に心筋梗塞、脂質異常症などの生活習慣病関連疾患、泌尿器疾患や腎臓病があった。

これらを医学辞典の一つであり、オンラインで無償公開している MSD マニュアルの疾患分類³⁾を参考にカテゴリー化し、患者数が少ないため HS 財団の調査の対象となっていない希少疾患・難病や、開発が難しいがアンメットメディカルニーズが高いと考えられる小児疾患についても、疾患レジストリが活用されている可能性があるため、本タスクフォースの活用調査の対象に加えた。なお希少疾患・難病は、厚生労働省にて 2018 年 4 月 1 日時点で難病指定されている疾患について疾患レジストリの有無を調査した。更に将来性の観点から、現在は発展途上であるが疾患レジストリに関する環境整備が進められている再生医療も調査対象とした。以上より、本章では、神経・精神疾患、希少疾患・難病、小児疾患、がん、生活習慣病、泌尿器・内臓疾患、感染症、免疫・アレルギー疾患、再生医療の 9 疾患を活用事例調査の対象とした。

調査は公開情報に基づいて行った。具体的には、Web 検索や文献検索データベースを用いて、論文、審査結果報告書、企業のホームページ・プレスリリース・レポート、各国規制当局のホームページ・ガイダンス、各国治験ネットワークのホームページ等を調査した。それに加え、本タスクフォースメンバーが参加した学会やセミナーでの公開情報を用いた。Web 検索は製薬企業の立場から医薬品開発に着目した活用事例[施設調査・Feasibility 調査、治験対照群・Historical Control、承認事例・Approval、市販後安全性調査・Post Marketing Surveillance、患者リクルート・Patient recruitment、費用対効果・Health Technology Assessment（HTA）等]と疾患名を検索語として組み合わせて検索した。国内事例だけでなく海外事例も調査するため英語の検索を中心とし、必要に応じて対応する日本語でも検索し、本タスクフォースメンバーが本調査で得られた結果の中から本報告書で紹介することが有益と判断した事例について、疾患領域別の活用事例として 3.1 から 3.9 及び付録の表にまとめた。

本タスクフォースでの調査実施期間は 2018 年 7 月から 2018 年 11 月の 5 ヶ月間であり、調査した事例・疾患レジストリの設立時期や運営期間は特に制限しなかった。なお、限られた期間での調査結果であるため、3 章に記載した事例は疾患レジストリの活用事例を全て網羅するものではない。



注：数字（括弧内含む）は該当新薬の開発件数を示す。

出所：HS 財団による調査結果、各社公表情報、製薬協ホームページ、明日の新薬をもとに作成。

図 3-1 治療満足度・薬剤貢献度（2014 年度）別にみた新薬開発件数（2017 年 6 月時点）²⁾

参考文献

1. 国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」平成 26 年度（2014 年度）公益財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
[http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201401.pdf]
2. 医薬産業政策研究所 政策研ニュース No.52 2017 年 11 月 P58
[<http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-52.pdf>]
3. MSD マニュアル
[<https://www.msdmanuals.com/ja-jp/プロフェッショナル>]

3.1 神経・精神疾患

3.1.1 Feasibility Assessment

(1) 事例 1

2007 年に、欧州を中心に神経・筋疾患の診断や患者ケア、新たな治療法の開発を目的とした世界規模のネットワーク Translational Research in Europe-Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases (TREAT-NMD) が構築された。事務局を英国ニューカッスル大学におき、EU からの資金で運営されている。活動は多岐にわたっており、Feasibility Assessment のみならず、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne Muscular Dystrophy : DMD）や脊髄性筋萎縮症（Spinal Muscular Atrophy : SMA）を中心に、臨床試験を前提とした国際的患者登録データベースの構築にも取り組んでいる^{1),2)}。

(2) 事例 2

筋ジストロフィーを含む神経・筋疾患の患者リクルート等を目的として、2009 年 7 月から Remudy による登録が開始された³⁾。日本における神経・筋疾患のナショナルレジストリ（国に 1 つの疾患レジストリ）として運営されている。患者自身がレジストリへ登録するシステムであり、登録された臨床情報と遺伝情報は、キュレーターと呼ばれる専門家によって確認され、正確性が担保されている。2019 年 2 月末現在、約 2,900 名の神経・筋疾患〔筋ジストロフィー（DMD/ベッカー型筋ジストロフィー）、GNE ミオパチー、筋強直性ジストロフィー及び先天性筋疾患〕患者が登録されている^{2),3)}。（DMD は小児期発症の筋ジストロフィーの代表的疾患であるため、3.3 の小児疾患にも記載している。）

2012 年 12 月には、筋ジストロフィーを含む神経・筋疾患に特化した臨床試験ネットワーク（Muscular Dystrophy Clinical Trial Network : MDCTN）が設立され、Remudy などの患者レジストリとの連携により、臨床試験における患者リクルートの支援、効率化を図っている^{4),5)}。

3.1.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

多発性硬化症（Multiple Sclerosis : MS）の治療抵抗性痙縮治療を目的として販売承認を得た Sativex[®]（nabiximols）の製造販売後安全性調査を目的として、GW Pharmaceuticals がレジストリを構築した⁶⁾。本レジストリは、2010 年に英国で運用が開始され、その後 2012 年にドイツ、2015 年にスイスへと拡張された。1 年に 2 回、医師が Sativex[®]処方時に有害事象や特に注目すべき事象を自発的に報告する運用とした。

レジストリから得られた長期的なリスクプロファイルは、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール、カンナビジオールの既知の安全性プロファイルと一致し、MS の治療に耐容性があり有益な薬剤であることを支持する結果が得られた。2015 年の初頭には、英国においてデータ収集が終了し、ドイツとスイスのみで本レジストリが継続運用されている。

3.1.3 患者リクルート

(1) 事例 1

アルツハイマー病の患者リクルートを目的として GeneMatch が設立された⁷⁾。このレジストリは、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）、アルツハイマー関連団体、GHR Foundation、その他慈善事業団体から支援を受けて設立された Banner Alzheimers's Institute によって、米国で運用されており、アルツハイマー研究や臨床試験に興味がある患者と臨床研究を患者の遺伝子情報を元にマッチングすることを目的としている。

(2) 事例 2

アルツハイマー病の患者リクルートを目的として RAmP Registry が設立された⁸⁾。このレジストリは、Avid Radiopharmaceuticals が出資者、Eli Lilly 及び PRA Health Sciences が共同研究者として米国で設立された。

本レジストリは、アミロイドスキャンか¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET 検査で陽性と判断された認知機能障害又はアルツハイマー病疑いと診断され、かつ Eli Lilly のアルツハイマー病治療薬の探索研究に参加する意思のある患者が登録されている。

(3) 事例 3

研究者が神経変性疾患及び脳の老化に関連する認知変化[アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、Post Traumatic Stress Disorder (PTSD)、その他]を識別、評価し、時系列的に観察することを目的として、カリフォルニア大学が出資者となり Brain Health Registry が設立された⁹⁾。

このレジストリは、医学研究や臨床試験の理想的な候補患者の特定や組入れの助けとなる他、臨床試験の対象者となりうる潜在患者の大規模なデータベースを構築することで、診断や治療のための臨床試験をより早く、正確に実施することを目標としている。

(4) 事例 4

英国では 2 つの大規模なデータベースが SMA の患者データを保有している。1 つは UK SMA Patient Registry と呼ばれ、SMA 患者自身が報告する遺伝及び臨床情報を集めたデータベースで、SMA の臨床試験に参加可能な患者を早期にリクルートすることを目的としている¹⁰⁾。もう 1 つは SMARtNet database と呼ばれ、医師による日常診療の長期データを保有するデータベースである¹¹⁾。また UK SMA Patient Registry 及び SMARtNet が協力し、長期の臨床データの収集と SMA の新しい理学療法評価の試験的取組みを実施する SMA REACH UK という 2 年間のプロジェクトが新設されている。レジストリとデータベース間で相互に匿名化した患者情報を交換でき、SMA 患者の登録に成功している新規施設が参加して、長期で高品質のデータを収集することが可能になることを目指している¹⁰⁾。

2016 年 9 月、第 III 相 ENDEAR 試験中間解析で Spinraza® (nusinersen) が乳児期発症型 SMA に対し主要評価項目を達成した。その後、全ての患者が速やかに Spinraza®による治療機会を得られるよう、拡大試験及び拡大アクセスプログラムの情報提供及びリクルートにこれらのレジストリが活用された。同年 12 月に米国で、翌年 5 月に欧州で Spinraza®が承認となった。

国内では東京女子医科大学の斎藤加代子氏が中心となり、SMA 患者登録システム SMART コンソーシアムが構築され、国内の患者数や病型別の人数などを把握するだけでなく、治験実施時の周知や登録に活用された¹²⁾。2017 年 7 月に Spinraza®が国内で製造販売承認を取得した。

(5) 事例 5

オレンジレジストリ (Organized Registration for the Assessment of dementia on Nation-wide General consortium toward Effective treatment in Japan) は国立長寿医療研究センターをはじめ、国立精神・神経医療研究センター、認知症介護研究・研修センター、厚生労働省からなる委員会にて運営されている¹³⁾。

国内では高齢化の進展に伴い認知症の患者数が増加しているが、認知症の進行を遅らせる薬剤の開発はここ 10 年ほど足踏み状態である。多くの認知症は健康人から前臨床期、軽度認知障害、軽度認知症、中等度認知症、進行期認知症とゆっくり進行するが、多くの患者情報を集め、認知症の治療方法やケア手法を明らかにするために、オレンジレジストリ研究が開始された。本レジストリを活用し、多数の適格な被験者を All Japan で確保し、治験の迅速化と、新規認知症治療薬の早期承認を目標にしている¹⁴⁾。

3.1.4 まとめ

神経・精神疾患領域では、患者数の比較的多い疾患が多く、RCT が組めることなどが考えられ、治験対照群としてのレジストリの活用は見られず、多くは患者リクルートを目的に活用されていることが確認できた。また海外では、アカデミアが主体となって、レジストリに集積された臨床

情報と研究データを統合させ、臨床試験への活用や病態解明を目指す事例も認められた。

神経・精神疾患は、患者数が年々増加するも病態解明の難易度が高い¹⁵⁾。また、緩徐進行性のため、従来のプラセボを対照とした短い期間（1年程度）の RCT では薬効評価が十分でない可能性が高い¹⁶⁾。そのため、レジストリを活用することで、長期間の自然歴データを集積し、実際の治療選択に役立つ信頼性の高い情報を得られることが期待されている。

参考文献

1. TREAT-NMD
[<http://www.treat-nmd.eu/>]
2. 筋ジストロフィーレジストリ (Remudy) ; 患者の自発的登録システム構築と海外の連携, 臨床神経 中村 治雅, 川井 充. 2011; 51: 901-902.
3. Remudy
[<http://www.remudy.jp/>]
4. 筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN)
[<http://mdctn.ncnp.go.jp/>]
5. 筋ジストロフィーの臨床開発を推進する研究基盤 : Remudy と MDCTN, 臨床神経学 木村 円, 他. 2014; 54: 1069-1070
6. Etges T, et al., An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC: CBD, nabiximols) oromucosal spray. Ther Clin Risk Manag. 2016 Nov 11; 12: 1667-1675.
7. Alzheimer's Prevention Registry, GeneMatch
[<https://www.endalznw.org/GeneMatch>]
8. ClinicalTrials.gov, Registry of Amyloid Positive Patients for Alzheimer's Disease Drug Research Trials (RAmP)
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918539>].
9. Brain Health Registry
[<https://support.brainhealthregistry.org/hc/en-us/articles/115003229332-What-is-the-Brain-Health-Registry-BHR->].
10. SMA REACH UK
[<http://www.smareachuk.org/about-the-study.html>]
11. SMarNet
[<https://www.gosh.nhs.uk/medical-information/clinical-specialties/neuromuscular-information-parents-and-visitors/about-us/smartnet>]
12. SMART (Spinal Muscular Atrophy Research & Treatment Consortium)
[<https://www.sma-rt.org/>]
13. オレンジレジストリ
[<http://www.ncgg.go.jp/orange/index.html>]
14. 発症前及び軽度認知障害 (MCI) の 登録システムの進捗状況 臨床開発環境整備推進会議 説明資料 (平成 28 年 4 月 7 日) 資料 2-6
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000121542.pdf>]
15. 精神疾患克服に向けた研究推進の提言, 日本精神神経学会・日本生物学的精神医学会・日本神経精神薬理学会・日本うつ病学会・日本統合失調症学会, 2013 年 5 月
[<https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20130522.pdf>]
16. 精神・神経疾患の治療法開発のための産学官連携のあり方に関する提言 (平成 29 年 7 月 28 日)
[<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-23-t247-4.pdf>]

3.2 希少疾患・難病

3.2.1 Historical Control

2012 年 1 月に FDA に承認された、嚢胞性線維症（Cystic Fibrosis : CF）の治療薬 Kalydeco®（ivacaftor）の治験対照群に US CF Foundation Patient Registry が、肺機能や全身状態への長期的な効果を検証するために活用された。

このレジストリは疾患の疫学データを得ることを目的としており、米国でのデータが集積されている。Kalydeco®の投与を受けている遺伝子変異 G551D（クラス II 変異）患者において、推定される肺機能の年間低下速度を計算し、それと一致するレジストリから得られた F508del（クラス III 変異）ホモ接合患者の肺機能低下率と比較することにより、本剤投与 3 年経過後における肺機能の低下抑制を示した¹⁾。

3.2.2 申請データ

(1) 事例 1

ライソゾーム病の一種、ウォルマン病治療薬の Kanuma®（sebelipase alfa）の薬事承認申請に LAL Deficiency Registry が活用された。

このレジストリは、Alexion Pharmaceuticals が運営しており、病態解明や Kanuma®をはじめとした臨床実践エビデンスの提供を目的としたものである。2012 年に開始し、1,000 例の登録目標で 15 年間のフォローアップ期間とし、現在も登録を実施している。また医師と患者両方からの自発的な登録が可能である。海外第 II/III 相試験（LAL-CL 03 試験）において Kanuma®投与例（治験データ）と非投与例（レジストリデータ）を比較し、本剤投与例に生後 12 ヶ月間生存率の改善傾向を認めた。現在欧州、米国を始めとする世界 30 ヶ国以上で承認となっている^{2),3)}。

(2) 事例 2

発作性夜間ヘモグロビン尿症（Paroximal Nocturnal Hemoglobinuria : PNH）の治療薬 Soliris®（eculizumab）の薬事承認申請に International PNH Registry が活用された。Soliris®は画期的な終末補体阻害剤であり、PNH の初めてかつ唯一の治療薬として米国（2007 年）、欧州（2007 年）、日本（2010 年）、その他の国で承認されている。Pivotal 試験ではデザイン上、赤血球輸血のある症例のみに投与されており、輸血のない症例に対する本剤の有効性について、レジストリを活用し薬事承認申請を行った。

このレジストリは、Soliris®を開発する Alexion Pharmaceuticals により出資され、国際的な PNH 専門家グループにより統括されている。Soliris®の安全性を評価することや PNH 病態の進行を特徴づけるデータを収集することを目的としており、2004 年に自然経過研究として登録を開始し、2008 年に Soliris®治療患者を含めるため更新された⁴⁾⁻⁶⁾。

(3) 事例 3

PNH 及び非典型溶血性尿毒症候群（Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome : aHUS）の治療薬として承認されている Soliris®（eculizumab）の全身型重症筋無力症の適応拡大申請時に、安全性データとして International PNH Registry⁷⁾及び Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome（aHUS）Registry⁸⁾が利用された。

レジストリデータを用いて、Soliris®投与患者と非投与患者を比較したが、髄膜炎菌（Neisseria）感染を除き、Soliris®と感染症の関連性は認められなかった⁹⁾。

(4) 事例 4

MS 治療薬の Mavenclad® (cladribine) の欧州における薬事承認申請の安全性の補助データとして、PREMIERE Registry¹⁰⁾及び RECORD MS Registry が活用された¹¹⁾。

PREMIERE Registry は Mavenclad®の臨床試験 (PREMIERE) に参加した MS 患者の長期的な安全性の追跡を目的としたものであり、RECORD MS Registry は豪州において承認後の安全性情報の収集を目的としたものである。なお、Mavenclad®は豪州の市場からは既に撤退しており、RECORD MS への登録も中止となっている。

(5) 事例 5

低ホスファターゼ症治療薬の Strensiq® (asfotase alfa) の米国における薬事承認申請¹²⁾にレトロスペクティブコホート研究の以下 3 つのデータが活用された。

- ① 小児 (5 歳以下) の低ホスファターゼ症患者 48 例のカルテから自然経過データが抽出された (ENB-011-1013)。抽出したデータを Historical Control として、生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間が評価されている¹³⁾。
- ② カルテから小児/青年期におけるベースラインデータ等のデータが抽出された (ALX-HPP-50214)。抽出したデータを Historical Control として、成人患者の骨構造の変化及び成長の改善が評価されている¹⁴⁾。
- ③ カルテ、医療記録、医療ビデオデータ及びナショナルデータベースからデータが抽出された (ALX-HPP-502s15)。抽出したデータを Historical Control として、若年発症患者の歩行機能が評価されている¹⁵⁾。

(6) 事例 6

X 染色体性低リン血症治療薬の Crysvita® (burosumab) の米国における薬事承認申請に、同意を得た 5 歳から 14 歳までの患者の X 線写真及びカルテから抽出したデータが使用された。抽出したデータをコントロール群として、くる病の治療後重症度 (RSS スコア、RGI-C スコア) の変化が比較されている¹⁶⁾。

(7) 事例 7

ポンペ病治療薬の Lumizyme® (alglucosidase alfa) の米国における薬事承認申請に Pompe Registry のデータが活用された¹⁷⁾。

Pompe Registry に登録された未治療患者のデータを使用して Historical Control を作成し、18 ヶ月齢における生存率及び人工呼吸器不使用生存患者の生存率が比較されている¹⁸⁾。8 歳以上の後期発症ポンペ病患者の適応は承認されたが、8 歳未満の幼児発症型ポンペ病患者又は発症後期の患者については、Pompe Registry のデータからは安全性及び有効性が示せないと規制当局は判断した。

(8) 事例 8

遺伝的な単一酵素欠損 (Single Enzyme Defects : SED) により胆汁酸を合成できない胆汁酸合成障害及びツェルヴェーガー・スペクトラム異常症を含むペルオキシソーム病 (Peroxisomal Disorders : PD) 治療薬である Cholbam® (cholic acid) の薬事承認申請に文献データ等が活用され、2015 年 3 月 17 日に FDA で承認されている¹⁹⁾。その中で、SED 患者 50 例及び PD 患者 29 例による非無作為化、非盲検、単群試験と文献から抽出したデータを用いて、患者の生存率を評価している。

(9) 事例 9

CF の治療薬 Kalydeco® (ivacaftor) が、*in vitro* の追加調査に加えて US CF Foundation Patient Registry の長期有効性及び安全性データに基づき、FDA から CF の遺伝子突然変異型 (既存 10 変異から 33 変異へ) への承認を取得した。US CF Foundation Patient Registry の 2016 年時点の症例登録者数は 29,497 人である。なお、英国にも同様の UK Cystic Fibrosis Registry があり、2016 年時点の症例登録者数は約 10,000 人である²⁰⁾。

3.2.3 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

(1) 事例 1

筋萎縮性側索硬化症の治療薬 Radicut® (edaravone) の市販後安全性調査に、名古屋大学医学部神経内科に事務局を置く Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS) が活用されている。

このレジストリは自然歴や病態の解明、治療法の開発を目的としており、国内におけるデータが集積されている²¹⁾。当該活用事例は、臨床試験では自然歴と比べて短い期間 (半年から 1 年程度) のデータしか集積されていないことから、上記レジストリにより 5 年から 7 年の自然歴データを集積することで、真のエンドポイント (生存期間や呼吸器導入までの期間等) の効果を検証することが目的である。

(2) 事例 2

下垂体性小人症の治療薬 Genotropin® (somatropin) の製品市販後長期安全性及び有効性調査を目的に、KIGS (Pfizer International Growth Database)²²⁾が 1987 年に設立された。

Genotropin®は、適応追加として骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全を示すターナー症候群、骨端線閉鎖を伴わない慢性腎不全における低身長、骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長、骨端線閉鎖を伴わないプラダー・ウィリ症候群における低身長、成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)、骨端線閉鎖を伴わない small-for-gestational age 性低身長症などに対して承認され、データベースにもこれまでに 52 カ国、7 万人以上の小児が登録されている。

(3) 事例 3

レノックス・ガストー症候群 (Lennox-Gastaut Syndrome : LGS) に関連する発作の補助的治療薬 Banzel™ (rufinamide) をアドオン療法として開始する LGS 患者及び他の抗てんかん薬を服用している LGS 患者のリアルワールドの長期データを提供することを目的に、レジストリが構築され、前向きコホート研究が実施された²³⁾。

(4) 事例 4

NordiNet® International Outcome Study (IOS) 及び NordiNet® ANSWER Program®は Novo Nordisk によって運営されるレジストリである²⁴⁾。

このレジストリは、Norditropin® (somatropin) を投与した小児及び成人の短期及び長期の安全性を追跡することを目的に設立された。

レジストリの対象疾患としては、ヌーナン症候群、プラダー・ウィリ症候群等が含まれる。NordiNet® IOS は欧州のデータを集積しており、NordiNet® ANSWER Program®は米国のデータを集積している^{24),25)}。

(5) 事例 5

フェニルケトン尿症又は BH4 欠乏症による高フェニルアラニン血症治療薬である Kuvan[®] (sapropterin) の長期的 (15 年間) な安全性評価を目的として、BioMarin Pharmaceutical により Kuvan[®] Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) が設立された^{26),27)}。

2013 年の時点で、オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スロバキア、スペインのデータを集積している。

3.2.4 患者リクルート

(1) 事例 1

SMA の患者リクルートに International SMA Patient Registry が活用されている²⁸⁾。

このレジストリは、米国の患者支援非営利団体 CureSMA が支援しており、SMA の研究や臨床試験に興味がある患者及びその家族へ情報を提供することを目的としたものである。

(2) 事例 2

進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症の患者リクルートに FTD Disorders Registry が活用されている²⁹⁾。

このレジストリは、患者リクルートの他に、研究や試験デザインを計画する上での情報収集も目的とされている。なお、登録要件は 18 歳以上の米国又はカナダの居住者と定められている。

(3) 事例 3

ハンチントン病の患者リクルートに Registration for participation in the European Huntington's Disease Network が活用されている。

ここのレジストリは、遺伝子変異キャリアや自然史のデータ取得を目的に設立され、患者リクルートの他に、QOL 評価や少年の運動機能評価、行動評価、理学療法のアウトカム測定、生活習慣と発症年齢の影響なども検証している³⁰⁾⁻³²⁾。

(4) 事例 4

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis : MG) の患者リクルートに MG Patient Registry が活用されている。

このレジストリは患者コミュニティの構築、患者リクルート体制の確保、医療従事者や資金提供者への教育を目的としたものである^{33),34)}。

(5) 事例 5

ミトコンドリア病の患者リクルートに North American Mitochondrial Disease Consortium Patient Registry and Biorepository が活用されている。

このレジストリは、NIH 内に設置された希少疾患研究対策室が運営する北米ミトコンドリア病コンソーシアム (North American Mitochondrial Disease Consortium : NAMDC) によって所管されており、研究や臨床試験のための患者リクルート、研究者間でのデータや患者サンプルの共有を目的としたものである^{35),36)}。

(6) 事例 6

結節性多発動脈炎及び顕微鏡的多発血管炎等の患者リクルートに米国のレジストリが活用されている。

運営主体の Vasculitis Patient-Powered Research Network (V-PPRN) から患者登録が可能で、臨床研究の機会や研究開発の進捗状況を知ることができる³⁷⁾。

(7) 事例 7

若年性特発性関節炎の患者リクルートに CARRA Registry が活用されている³⁸⁾。

このレジストリには、米国、カナダの 62 施設が参加している。収集する情報としては、使用薬物、血液検査結果、患者の体調について医師が入力する情報、患者報告アウトカム (Patient Report Outcome : PRO)、副作用や臨床転帰などがあり、これらを使用して、医薬品の有効性や安全性を調査することを目的としている。

将来的に、レジストリ情報と血液学的検査、遺伝子検査などのバイオサンプルを組み合わせることで、特定の患者で特定の投薬により効果の予測や治療法を発見することを目指している。

(8) 事例 8

リンパ脈管筋腫症 (lymphangioleiomyomatosis : LAM) の患者リクルートに LAM Foundation が活用されている³⁹⁾。現在実施中の LAM 患者を対象とした治験をサイト内で紹介している⁴⁰⁾。

(9) 事例 9

ウェスト症候群、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、レット症候群、大田原症候群、アイカルディ症候群などの希少てんかん症候群の患者リクルートに RES-R が活用されている⁴¹⁾。

このレジストリは、全体及び疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定を行い、さらに横断的観察研究を行って、国内における希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係を検討することを目的としている⁴²⁾。現在までに約 2,261 人が登録している (2019 年 2 月 17 日時点)。

(10) 事例 10

約 7,000 の希少疾患の患者リクルートに米国で運用されている Coordination of Rare Diseases at Sanford (CoRDS) が活用されている⁴³⁾。目的は、可能な限り多くの患者と研究者をつなぎ、希少疾患の治療を進歩させ完治にむけて支援することである。

患者がレジストリに登録し、研究者がアクセスできるように、CoRDS レジストリは無料である。

(11) 事例 11

ウェルナー症候群の臨床研究への患者リクルートに Japanese Werner Consortium が活用された⁴⁴⁾。

Japanese Werner Consortium は遺伝子診断情報を含めたデータの集積と解析を行い、患者とウェルナー症候群に関わる者に役立つエビデンスを創生することを目的として設立された。2016 年 4 月より運用を開始し、本レジストリにより遺伝子診断情報を含めたデータの集積と解析を行っている。

ウェルナー症候群の患者の多くが下肢の難治性潰瘍の治療に難渋されることから、大阪大学が中心になって行う下肢潰瘍の新規治療薬の医師主導治験や他施設と共同で行っている iPS 細胞を用いた研究への参加症例のリクルートにも活用されている⁴⁵⁾。

(12) 事例 12

アルポート症候群の臨床試験の患者リクルートに米国のミネソタ大学で設立された Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry (ASTOR) が活用された⁴⁶⁾。

ASTOR は、安全で新しい治療薬開発の支援により、アルポート症候群の患者の生活を改善することを目的に設立された。

3.2.5 その他/エビデンス構築

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy：PML）におけるエビデンス構築に Italian Registry Neuro AIDS（IRINA）が活用され、進行性多巣性白質脳症 診療ガイドライン 2017 に反映された⁴⁷⁾。

このレジストリは自然歴や病態の解明、治療法開発を目的としており、イタリアにおけるデータが集積されている。レジストリデータにより、HIV 関連の PML には抗レトロウイルス療法（Anti-retroviral Therapy：ART）が有効であり、なおかつ、ART 療法により 1 年生存率が 10%程度から 50%程度にまで改善し、有意に生命予後が改善したことが報告されている⁴⁸⁾。

3.2.6 まとめ

希少疾患・難病においては被験者の確保が困難なことから、患者リクルートをはじめ、治験対照群として活用して承認に至った事例が認められた。また、薬事承認申請の臨床データパッケージが小規模であることから、承認データの補完情報として市販後の医薬品評価に活用した事例など、多くの事例が認められた。

参考文献

1. GS Sawicki, et al., Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Oct 1, 2015
2. カスマ点滴静注液20mg 審議結果報告 平成28年3月3日 医薬・生活衛生局審査管理課 [http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160425001/870056000_22800AMX00381_A100_1.pdf]
3. 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録 2016年2月24日 [<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000132397.html>]
4. アレクシオンファーマ合同会社 プレスリリース 2015年12月16日 [http://alexionpharma.jp/press_release/Press-2015-12-07_Soliris_ASH_data_J_1216.aspx]
5. アレクシオンファーマ合同会社, CTD 第1部 1.6 外国における使用状況等に関する資料表4, エクリズマブ [http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180110001/870056000_22200AMX00316_B100_1.pdf]
6. European Public Assessment Report (EPAR) summary for the public Soliris eculizumab. EMA/431295/2017, EMEA/H/C/000791 [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/soliris-epar-summary-public_en.pdf]
7. International PNH Registry [<https://www.pnhregistry.com/Physicians/Definition.aspx>]
8. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS) Registry [<http://ahusuk.org/registries/>]
9. アレクシオンファーマ合同会社, CTD 第2部 2.5 臨床に関する概括評価, エクリズマブ [http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180110001/870056000_22200AMX00316_G100_1.pdf]
10. PREMIERE Registry [<https://www.cladribinesafetyregistry.com/>]
11. Mavenclad, EMA Assessment report, 22 June 2017 [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf]
12. Center for Drug Evaluation and Research, Risk Assessment and Risk Mitigation Review(s), 21 Oct. 2015 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125513Orig1s000RiskR.pdf]

13. ClinicalTrials.gov, A Retrospective Study of the Natural History of Patients With Severe Perinatal and Infantile Hypophosphatasia (HPP)
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419028>]. 2014
14. ClinicalTrials.gov, Retrospective, Non-interventional Natural History of Patients With Juvenile-onset Hypophosphatasia (HPP)
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104219>]. 2015
15. ClinicalTrials.gov, Non-interventional Substudy of ALX-HPP-502 to Assess Natural History of Patients With Juvenile-onset HPP Who Served as Historical Controls in ENB-006-09
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235493>]. 2015
16. Center for Drug Evaluation and Research, Multi-Disciplinary Review, Burosumab,
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761068Orig1s000MultidisciplineR.pdf]. 2018
17. Center for Drug Evaluation and Research, Approval Package for: Alglucosidase Alfa, 1 Aug. 2014
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2014/125291orig1s136.pdf]
18. Barry J. Byrne, et al., Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry, *Molecular Genetics and Metabolism*, 2011 May, 103 (2011) 1-11.
19. Center for Drug Evaluation and Research, Medical Review (s), Cholic Acid
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205750Orig1s000MedR.pdf]. 2015
20. FDA Approves Expanded Use of Small Molecule Drug Kalydeco on the Basis of In Vitro Data By Marc Chatenay-Lapointe, Ph.D, Biotechnology, May 19, 2017
[<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=cdc08fa3-5a58-4efd-a52f-76efccc27fa5>]
21. 第 3 回 臨床開発環境整備推進会議 資料 3-2 「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者疾患登録システムの研究開発」
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000169578.pdf>]. 2017.
22. KIGS (Pfizer International Growth Database)
[<https://medicaloutcomes.pfizer.com/kigs>]
23. Nikanorova M, et al., Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov; 76: 63-70. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.026. Epub 2017 Sep 15.
24. Charlotte Höybye, et al., The NordiNet[®] International Outcome Study and NovoNet[®] ANSWER Program[®]: rationale, design, and methodology of two international pharmacoepidemiological registry-based studies monitoring long-term clinical and safety outcomes of growth hormone therapy (Norditropin[®]), *Clin Epidemiol.* 2013; 5: 119–127.
25. Lee PA, et al., Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American Norditropin Studies: Web-Enabled Research (ANSWER) Program[®] registry. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012 Jun 8;2012(1):15. doi: 10.1186/1687-9856-2012-15.
26. Trefz FK, et al., The Kuvan[®] Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational Observational Study: Baseline and 1-Year Data in Phenylketonuria Patients Responsive to Sapropterin. *JIMD Rep.* 2015; 23: 35-43. doi: 10.1007/8904_2015_425. Epub 2015 Mar 31.
27. ClinicalTrials.gov, Observational Study on the Long Term Safety of Kuvan[®] Treatment in Patients With Hyperphenylalaninemia (HPA) Due to Phenylketonuria (PKU) or BH4 Deficiency (KAMPER)
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01016392>]
28. ClinicalTrials.gov International SMA Patient Registry.
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466349>]
29. FTD Disorders Registry
[<https://ftdregistry.org/>]
30. European Huntington's Disease Network
[<http://www.ehdn.org/hd-clinicians-researchers/previous-ongoing-research/#clinical>]

31. ClinicalTrials.gov, REGISTRY-an Observational Study of the European Huntington's Disease Network
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590589>]
32. Quinn L, et al., Reliability and minimal detectable change of physical performance measures in individuals with pre-manifest and manifest Huntington disease. Phys Ther. 2013 Jul; 93(7): 942-56.
33. MG Patient Registry
[<http://www.mgregistry.org/>]
34. Henry Kaminski, et al., Myasthenia Gravis Patient Registry: Knowledge Gap in Understanding Disease Diagnosis and Treatment (P1.134). Neurology. April 8, 2015
35. North American Mitochondrial Disease Consortium
[<https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/namdc>]
36. ClinicalTrials.gov, North American Mitochondrial Disease Consortium Patient Registry and Biorepository.
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694940>]
37. Vasculitis Patient-Powered Research Network (V-PPRN)
[<https://www.vpprn.org/>]
38. CARRA Registry
[<https://carragroup.org/research/carra-registry>]
39. LAM Foundation
[<https://www.thelamfoundation.org/>]. 2018
40. Current Clinical Trials and Studies, LAM Foundation
[<http://www.thelamfoundation.org/Portals/0/Files/Documents/Clinical%20Trials%20Patient%20Chart%20080718.pdf?ver=2018-08-07-163827-777>]. 2018
41. 希少てんかん症候群登録システム RES-R
[<http://www.res-r.com/>]. 2018
42. UMIN 臨床試験登録システム UMIN 試験 ID UMIN000015074 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究
[https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000017537]. 2019
43. Sanford Research
[<http://www.sanfordresearch.org/SpecialPrograms/cords/>]. 2018
44. ウェルナー症候群レジストリ 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 千葉大学病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 / 血液内科 / 高齢者医療センター
[<http://www.m.chiba-u.jp/dept/clin-cellbiol/werner/registry/>]
45. 研究内容紹介, 大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学
[http://www.cgt.med.osaka-u.ac.jp/vme/research_07.html]
46. Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry
[<https://astor.ahc.umn.edu/>]. 2018
47. 進行性多巣性白質脳症 診療ガイドライン 2017 (暫定版 2016.12)
[<http://prion.umin.jp/guideline/PML2017.pdf>]
48. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). J Neurovirol. 2003; 9 Suppl 1: 47-53.

3.3 小児疾患

3.3.1 申請データ

DMD 治療薬 Exondys 51® (eteplirsen) の承認審査で、外部対照データとしてイタリアの 11 施設から 97 例の情報を収集した Italian Telethon DMD Registry database、及びベルギーの Leuven university で 89 例の情報を収集した Neuromuscular Reference Center (NMRC) database のデータが利用された¹⁾。

FDA は Exondys 51® の Pivotal study の結果に対して、Placebo-control 群と比較した長期有効性データの提示を推奨した。試験依頼者は DMD 専門家と協議し、Pivotal study と比較可能なレジストリを特定した。

利用されたレジストリは、Pivotal study との患者背景及び利用する評価項目の類似性を考慮して選定された。これらのレジストリを活用することで、FDA から追加の臨床試験データの提出という条件付きであったものの、迅速承認を得ることができた。

3.3.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

(1) 事例 1

EU 圏に生活している血友病 B の患者に対して約 200 例の BeneFIX®の使用後の患者データについてレジストリを使用して収集している²⁾。収集された有害事象は各規制当局にも報告されている。

(2) 事例 2

アデノシン・デアミナーゼ欠損による重症免疫不全症 (Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency : ADA-SCID) 小児患者の Strimvelis™による治療後最低 15 年の安全性調査の一環として、長期的な健康データを記録するレジストリが作成された³⁾。欧州の患者又は家族及び担当医師がアプリケーションを使用して、医療情報をレジストリに登録可能である。

3.3.3 その他/エビデンス構築/費用対効果

出生前診断薬の Vanadis®を利用した 13、18 及び 21 トリソミーに対する新型出生前診断の有用性を検討する事を目的としてイタリアでレジストリが作成された⁴⁾。2018 年 6 月から 2020 年 8 月の期間で 1,200 名のデータを収集することを目標としている。侵襲的検査と比較した Vanadis®の有用性、偽陽性率及び検出率を評価している。さらには、Vanadis®を用いた出生前診断に対する費用対効果も検討している。

3.3.4 まとめ

小児疾患では、疾患の病態把握やより良い診断方法の確立を目的としたレジストリを数件確認できたが、前述の神経・精神疾患や希少疾患・難病に比べると、確認できた活用事例は少なかった。

小児用医薬品の開発は、年齢に応じた剤型、用量等を考慮し、プロトコルや同意取得にも小児特有の配慮が必要であるため、製薬企業にとって採算性が低く、開発の困難性が高いことから、遅々として進んでいない⁵⁾。

そのため、国内では小児治験ネットワークの事務局機能を活用した疾患レジストリの構築が進んでおり⁶⁾、将来はレジストリから得られた情報を、効率的な臨床試験の実施や市販後の医薬品評価に活用される機会が増えることで、小児用医薬品の開発が進むことが期待される。

参考文献

1. Sarepta Therapeutics, Inc. PCNSD Advisory Committee Meeting Briefing Document, Eteplirsen (NDA 206488), 25 Apr 2016.
[<https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/peripheralandcentralnervoussystemdrugsadvisorycommittee/ucm497064.pdf>]
2. ClinicalTrials.gov, Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00167973>].2010
3. Stirnadel-Farrant H, et al., Gene therapy in rare diseases: the benefits and challenges of developing a patient-centric registry for Strimvelis in ADA-SCID. Orphanet J Rare Dis. 2018 Apr 6;13(1):49. doi: 10.1186/s13023-018-0791-9.
4. ClinicalTrials.gov, Study of Vanadis® NIPT for Non-invasive Prenatal Screening of Trisomies (T21, T18 and T13)
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559374>].2018
5. 第5回小児治験ネットワーク実務者会議「小児領域の医薬品開発における現状と課題」
[<http://www.pmda.go.jp/files/000216503.pdf>]
6. 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 平成 28 年 4 月 臨床開発環境整備推進会議 資料 2-5 小児領域におけるクリニカル・イノベーション・ネットワークの整備
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000121541.pdf>]

3.4 がん

3.4.1 申請データ

(1) 事例 1

肥満細胞症治療薬 Rydapt® (midostaurin) の欧州での薬事承認申請に German Registry (Heidelberg University) が全生存期間 (Overall Survival : OS) の比較のために活用された。Rydapt®投与例 (治験データ) と非投与例 (レジストリデータ) を比較した¹⁾。しかし、このような手法は比較手法として不適切であり、更に Rydapt®に有利なバイアスが大きくかかっていると考えられたため、Rydapt®の有用性をサポートするデータとして評価されていなかった。

(2) 事例 2

末梢性 T 細胞リンパ腫 (Peripheral T-Cell Lymphoma : PTCL) 治療薬 Folutyn® (pralatrexate) の欧州での薬事承認申請に European registry (1 件)、US registries (2 件) のデータが、Folutyn®の第 II 相試験 (PDX-008 試験) データとの OS の比較のために Historical Control として活用された²⁾。

European registry から抽出した患者の OS 中央値は 1 ヶ月未満であり、大部分は PDX-008 試験の登録基準 (前治療から Folutyn®投与開始までに 4 週間以上経過) を満たしていなかった。

US registries から抽出した患者のうち、PDX-008 試験と比較可能な 50 例の PTCL 患者の OS 中央値は 6.1 ヶ月 (95%信頼区間 : 4.0-11.0) であり、PDX-008 試験 pralatrexate 投与群 109 例の中央値 14.5 ヶ月 (95%信頼区間 : 10.6-22.5) との比較が実施された。しかし、比較対象としての妥当性が Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) より疑問視され、選択バイアスをどのように避けたかが不明瞭であったため本比較は不適切と CHMP より指摘された。

最終的に、Historical Control との比較は Folutyn®の明確な有効性のエビデンスとして許容できないと CHMP に判断された。

(3) 事例 3

メルケル細胞がん（希少がん）治療薬 Bavencio®（avelumab）の米国での薬事承認申請時に、欧州の疾患レジストリ（off label use の化学療法）が外部対照として活用された^{3),4)}。

Bavencio®は単群試験の1本を治験として実施し、欧州の疾患レジストリ（化学療法）を外部対照として利用し、有効性の比較を行った。その結果、奏効率は化学療法と同等であったが、奏効期間が化学療法よりも長い傾向が示された。

3.4.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

Xagrid®（anagrelide）は本態性血小板血症（Essential Thrombocythemia : ET）の治療薬として、米国及び欧州を含む世界各国で承認を取得している。

製造販売企業である Shire は、EMA Paediatric Committee（PDCO）との合意に基づき、小児 ET の疾患予後、病態、有効性、安全性、薬剤使用実態等を検討するために Multicentre paediatric disease registry in essential thrombocytopeina（SPD422-404）を欧州で開設した^{5),6)}。

本レジストリは、Xagrid®使用例以外の小児 ET も幅広く登録可能としており、最終的に全 69 例の小児 ET が登録された。Xagrid®投与例は 15 例登録され、Xagrid®の小児 ET に対する有効性・安全性が示された。

3.4.3 患者リクルート

血液がんの造血幹細胞移植療法に関連する臨床試験への患者リクルートを目的としてレジストリが構築されている⁷⁾。

このレジストリは 2013 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに名古屋大学医学部附属病院及び愛知県内の関連病院で造血幹細胞移植を受けた方を対象としており、日本造血細胞移植データセンターの全国登録データベース（TRUMP）で収集している情報と、そこに含まれない情報とともに名古屋大学先端医療・臨床研究支援センターでデータを収集している。2019 年 12 月までに対象患者数は 980 人程度になると予想されている。

3.4.4 その他/費用対効果

(1) 事例 1

慢性骨髄性白血病（Chronic Myelogenous Leukemia : CML）の sequential 治療レジメンの費用対効果を評価するために Austrian CML registry が活用され、1st line に imatinib、2nd line に nilotinib を使用する治療レジメンの費用対効果が最も優れるという結論が得られた⁸⁾。このレジストリが保有するデータベースは白血病の研究に利用されており、血液学的、細胞学的、分子遺伝学的な反応の分布の可視化や患者の層別化、及びグラフを作成しての解析も可能である。Central European Leukemia Study Group（CELSG）が管理しており、このグループは中央及び東南ヨーロッパ諸国の白血病の臨床センターのネットワークを築くため 1999 年に設立された。

(2) 事例 2

慢性リンパ性白血病（Chronic Lymphocytic Leukemia : CLL）の治療法である obinutuzumab + chlorambucil 療法とその他 CLL 治療法の費用対効果を評価するために、オランダの Population based HAematological Registry for Observational Studies（PHAROS-registry）が活用され、obinutuzumab + chlorambucil 療法は、その他 CLL 治療法と比較して費用対効果のある治療戦略であることが示さ

れた⁹⁾。オランダでは2006年に高額な新薬に対しアウトカムリサーチが必須とされたが、PHAROSはオランダの血液がんのレジストリで、治療の質の測定と向上、及びリアルワールドで使用された治療の有効性と費用対効果を検証している。

(3) 事例3

再発濾胞性リンパ腫に対する rituximab 維持療法の実世界での費用対効果を無治療群と比較するために、オランダの Netherlands Cancer Registry、PHAROS-registry 及び HemoBase のレジストリが活用された¹⁰⁾。臨床試験データと RWD から算出された結果に差異が生じたものの、RWD を利用することで rituximab 維持療法の良好な費用対効果が示された。Netherlands Cancer Registry は Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL) により管理され、疾患の発生率、普及率、生存・致死率、リスク等の登録が行われているデータベースである¹¹⁾。

3.4.5 その他/プラットフォーム

(1) 事例1

がんの新薬開発では、複数のがん腫又はバイオマーカーを対象とし、複数の試験群を比較するプラットフォーム型の臨床試験 (platform trial) が活用されている¹²⁾。

乳がん領域においては、Quantum Leap Healthcare Collaborative が資金援助を行い、FDA、アメリカ国立がん研究所 (National Cancer Institute : NCI)、大学病院、製薬企業等によりコンソーシアム形式で実施されている I-SPY 2 試験という早期乳がん患者を対象とした platform trial が行われている¹³⁾⁻¹⁵⁾。

I-SPY 2 試験では hormone-receptor、HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2 や MammaPrint[®] status といった3つのバイオマーカーにより分類された8つのサブタイプがあり、そのサブタイプごとに複数の治療方法の検討がなされている。

また、platform trial では、試験の途中でも有望な薬剤が出てきた場合、新しく試験群としてその薬剤を追加することもできる¹⁶⁾。直近では olaparib + durvalumab といった薬剤が追加されている¹⁷⁾。更に I-SPY 2 試験ではベイズ流予測確率に基づくアダプティブデザインが採用されており、治療効果がありそうな治療群への割付割合が調整されている。また、300例の第III相無作為化比較試験を行った場合に85%の確率で対象群よりも有意に優れていると予想される場合、I-SPY 2 試験から「卒業」となる。これまでに veliparib + carboplatin¹⁸⁾、neratinib¹⁹⁾や pembrolizumab²⁰⁾ といった治療が「卒業」し、次の試験に進んでいる。なお、I-SPY 2 試験では共通のコントロール群に対して複数の試験群の比較も行われている。

米国の NCI が運営している固形がん及び悪性リンパ腫における複数の遺伝子異常を対象とした NCI-MATCH²¹⁾では、登録された患者から採取した腫瘍標本を次世代シーケンサーにて遺伝子解析を行い、遺伝子異常が見つければその遺伝子異常をターゲットとした試験群に割り当てられる。がん治療のターゲットとなる遺伝子異常は Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) 融合遺伝子のように稀な場合が多いため、個別の遺伝子異常を測定するのではなく、網羅的に遺伝子を測定しターゲットとする治療薬に割り当てることによって、効率よく新薬開発を行うことができる。

NCI-MATCH ではがん腫ごとではなく遺伝子異常ごとに治療群が定められるバスケット型のデザインが用いられており、2018年8月時点では18試験群に登録されている。

(2) 事例 2

国立がん研究センターが肺がんと消化器がんを対象とした SCRUM-Japan を運営している²²⁾。

SCRUM-Japan においても次世代シーケンサーを用いて遺伝子異常を網羅的にスクリーニングし、その結果を基に企業治験又は医師主導治験への紹介・登録促進を行っている。

2018 年 3 月時点で 42 の治験が行われており、非小細胞肺がんの 1%から 2%という希少ながんである ROS1 肺がんを対象とした crizotinib や非小細胞肺がんの 1%程度の v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) V600E 陽性肺がんを対象とした dabrafenib + trametinib 併用療法が製造販売承認を受けている²³⁾。

治験のヒストリカルコントロールデータを作成するために、2017 年 11 月からは希少フラクションに対する治療効果に関する情報を収集するために前向きレジストリも開始している。この前向きレジストリには 57 施設が参加し、630 例の症例を集める予定である。

BRAF 陽性大腸がんを対象に吉野班が、HER 陽性大腸がんを対象に岡本班が医師主導治験を実施しているが、その 2 つの医師主導治験のヒストリカルコントロールデータを作成するために治験実施施設以外から BRAF 陽性及び HER 陽性大腸がんに関するナチュラルヒストリーデータを収集することも開始された²³⁾。

(3) 事例 3

希少がんの研究開発及びゲノム医療を推進する産学共同プロジェクト MASTER KEY プロジェクト (Marker Assisted Selective Therapy in Rare cancers: Knowledge database Establishing registry Project) では希少がん患者の遺伝子情報や診療情報、予後データなどを網羅的に収集し、研究の基礎データとなる大規模なデータベースを構築するレジストリ研究が進められている²⁴⁾。データベースよりがん腫を限定せず特定のバイオマーカーを有する患者の集団に対して、そのバイオマーカーに適した薬剤を用いるバスケット型デザインと呼ばれる臨床試験を実施中である。現在、医師主導治験又は企業治験として 5 件実施中である。

3.4.6 その他/新薬開発のためのゲノム医療データベース

さらなるがん医療の充実を図るため、近年、一度に多数のがん関連遺伝子を調べ、ゲノム情報に基づいた治療を行う、がんゲノム医療に対して大きな期待が寄せられている。個人の状態に基づいたがんゲノム医療を実現・普及させるためには、ゲノム情報を解析し最新の医学的知見に基づいて診療を行い、同時に、診療情報を新たな医薬品等の開発に活用する仕組みを構築する必要がある。

がんゲノム医療実用化に向けた工程として、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースであるがんゲノム情報レポジトリー（仮称）を構築し、管理・運営する機関が必要であるが、2018 年 6 月にがんゲノム情報管理センター (Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics : C-CAT) が国立がん研究センターに開設された。

がんゲノム情報、抗がん剤の効果・安全性に関するエビデンスの構築と RWD 整備・活用の取り組みを加速し、条件付き早期承認制度を活用し、治験結果及び RWD から得られたエビデンスに基づき、ゲノム情報に基づく臓器横断的承認を進める。特に希少がんを対象とした抗がん剤に期待が高まっている²⁵⁾⁻²⁷⁾。

3.4.7 まとめ

がん領域では、Feasibility Assessment、市場性調査、レジストリ研究そのものを用いた申請データとしての活用はみられなかったが、患者リクルートや治験対照群を目的としたレジストリの活用事例が散見された。患者リクルートについては、がん腫ごとではなく、複数のがん腫に共通するバイオマーカーごとに開発を行う platform trial として活用されていた。その他、市販後の医薬品評価や費用対効果を目的としたレジストリの活用事例も認められた。

参考文献

1. 2012 年 4 月 19 日 European Medicines Agency Science Medicines Health, Rydapt assessment report
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf]
2. 2017 年 7 月 20 日 European Medicines Agency Science Medicines Health, Folotyn Final CHMP assessment report
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002096/WC500129886.pdf]
3. Avelumab FDA 審査報告書（承認日 2017 年 3 月 17 日）
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761049Orig1s000Approv.pdf]
4. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017; 8(45): 79731-41.
5. 2016 年 11 月 10 日 European Medicines Agency Science Medicines Health, Xagrid assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000480/WC500217194.pdf]
6. ClinicalTrials.gov, Pediatric Disease Registry in Essential Thrombocythaemia (ET)
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01198717>]
7. 研究課題 造血幹細胞移植療法における被験者リクルートレジストリの構築に関する情報公開
[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/ethics/pdf/418_2015-0292.pdf]
8. Rochau U, Sroczynski G, Wolf D, et al. Cost-effectiveness of the sequential application of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(8): 2315-25.
9. Blommestein HM, Franken MG, Uyl-de Groot CA. A practical guide for using registry data to inform decisions about the cost effectiveness of new cancer drugs: lessons learned from the PHAROS registry. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jun; 33(6): 551-60.
10. Blommestein HM, Issa DE, Pompen M, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance treatment for relapsed follicular lymphoma: results of a population-based study. *Eur J Haematol*. 2014; 92(5): 398-406.
11. IKNL, Netherlands Cancer Registry (NCR): record, report, improve and regulate
[<https://www.iknl.nl/over-iknl/about-iknl/what>]
12. Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol*. 2015; 9(5): 951-9.
13. Barker AD, Sigman CC, Kelloff GJ, et al. I-SPY 2: an adaptive breast cancer trial design in the setting of neoadjuvant chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86(1): 97-100.
14. Esserman LJ, Woodcock J. Accelerating identification and regulatory approval of investigational cancer drugs. *JAMA* 2011; 306(23): 2608-9.

15. Berry SM, Connor JT, Lewis RJ. The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. JAMA. 2015; 313(16): 1619-20.
16. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both.. N Engl J Med. 2017; 377(1): 62-70.
17. I-SPY Trials
[<https://www.ispytrials.org/results/past-agents>]
18. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(1): 23-34.
19. Park JW, Liu MC, Yee D, et al. Adaptive Randomization of Neratinib in Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(1): 11-22.
20. Rita N, Minetta CL, Christina Y, et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. J Clin Oncol. 2017.35.15 (suppl. abstr 506)
21. NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice). Bethesda, MD: National Cancer Institute
[<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>].
22. 国立がん研究センター SCRUM Japan
[<http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/>]
23. AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業公開シンポジウム：2-4
「産学連携全国がんゲノムスクリーニング（SCRUM-Japan）を利用したがん新薬開発に資する疾患登録システムの構築」．国立がん研究センター東病院 大津敦
[https://www.amed.go.jp/page_000001_00657.html]
24. 国立研究開発法人 国立がん研究センター MASTER KEY Project
[<https://www.ncc.go.jp/jp/masterkeyproject/index.html>]
25. 厚生労働省 がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議
[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_00614.html]
26. 厚生労働省 がんゲノム医療推進に向けた取組 資料 1 平成 30 年 8 月 1 日
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000341604.pdf>]
27. がんゲノム情報管理センターの進捗状況 資料 2 第 1 回 がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議 平成 30 年 8 月 1 日
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000341605.pdf>]

3.5 生活習慣病

3.5.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

(1) 事例 1

デンマーク国民のうち心突然死した 1 歳から 49 歳の患者 1,363 例において、死亡する 90 日以内に処方されていた薬剤と心突然死の関連性の検討を目的にデンマークの The Danish Registry of Medicinal Product Statistics が活用された¹⁾。本レジストリはデンマークで 1994 年に設立され、プライマリケアとして販売された薬剤及び病院で購入された全ての薬剤のデータを保有しており、本報告の中で、他のレジストリのデータと組み合わせて分析された。デンマークでは、国民の医療データに加えて生活全般にわたる多種多様なデータが複数のレジストリとして国のサーバーに保管され、管理されている。データは個人識別番号でリンクさせることができ、複数のレジストリ間でのデータを組み合わせた分析手法が可能となる。

(2) 事例 2

韓国で急性心筋梗塞を発症した患者に関する疫学情報や臨床予後を調査するために Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR)、KAMIR-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) registry が設立され、2005 年から 2015 年までに 53,281 例が登録されている²⁾。

これらのレジストリから経皮的冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention : PCI) 施行経験のある非 ST 上昇心筋梗塞患者のうち、2 型糖尿病を合併し、アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin-Converting-Enzyme : ACE) 阻害薬かアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (Angiotensin II Receptor Blocker : ARB) を処方されている患者を抽出し、両薬剤の有効性が評価された。ACE 阻害薬群 2,076 例及び ARB 群 1,350 例が解析対象となり、2 年間の追跡期間における全死亡、PCI 術後の再狭窄、Major adverse cardiac event (MACE) などの発生率をエンドポイントとして比較検討が行われた。

KAMIR registry は、急性心筋梗塞患者におけるスタチン系高脂血症治療薬と糖尿病の新規発症における関連性の検討にも活用された。atorvastatin、rosuvastatin、pitavastatin のいずれかを服用する急性心筋梗塞患者 2,001 例を対象に解析が行われ、中等量の pitavastatin 治療が atorvastatin 及び rosuvastatin 治療に比べ糖尿病発症率が有意に低いことが示された³⁾。

3.5.2 その他/費用対効果

The Saudi National Diabetes Registry (SNDR) により、サウジアラビアの糖尿病患者が使用する insulin の薬剤費が病型別に算出されている⁴⁾。

SNDR では、サウジアラビア国民のうち年齢、性別、病型に関わらず全ての糖尿病患者が登録の対象となり、2000 年から 2012 年までに 84,942 例が登録された。

身長、体重、腹囲はもちろんのこと、HbA1c や空腹時又は食後 2 時間後血糖などの糖尿病に代表的な検査値に加え、合併症や治療歴についてもデータが収集されている。収集されるデータには、更に、運動、食事、喫煙歴などライフスタイルに関するもの、職業、教育レベル、収入といった情報まで含まれる。本レジストリでは、このような多岐にわたる情報が医療費算出の他に疫学調査や治療戦略の立案にも活用されている。

将来的には、高血圧、高脂血症、肥満と糖尿病の関係に関連したデータも提供される。著者らによると、本レジストリで管理するデータは研究者や政府関係者、民間企業にも広く提供され、糖尿病の治療プログラムに貢献することが期待される。

3.5.3 その他/Pragmatic trial

(1) 事例 1

The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) はスウェーデンの全ての病院をカバーするオンラインの心臓病患者レジストリとして 2010 年に開設された⁵⁾。長期フォローアップと迅速なフィードバックが可能な点が特徴である。このようなオンラインプラットフォームを使用したレジストリを用いて RCT を実施すれば、長期間のフォローアップまで実行可能で、試験費用の削減に有効であると考えられる。

(2) 事例 2

1998 年に開設された Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) はスウェーデンの全国規模のレジストリの一つで、冠動脈造影と PCI 施行例のナショナルレジストリであり、ベアメタルステントと薬剤溶出性ステントの長期成績について 20,000 例に及ぶ症例の解析結果を報告している。他のレジストリともリンクされており、患者背景や生存状況の情報が取得可能である。

The Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia trial (TASTE 試験) は SCAAR から 7,244 例の患者を登録し実施された無作為割付、オープンラベル、多施設試験である^{6,7)}。本試験では、ST 上昇型心筋梗塞患者における primary PCI 施行前の血栓吸引療法が、PCI 単独療法に比べ 30 日後の死亡率を改善しないことが示された。一方で、心筋梗塞、ステント血栓症については統計学的に有意な差は認められなかったものの血栓吸引療法併用群で低い傾向があった。従来の試験のメタ解析で懸念されていた脳卒中の発生頻度には差がなかった。今後は、ST 上昇型心筋梗塞患者において、血栓手動吸引が primary PCI の心筋灌流を改善するかを検討している Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction Study (TAPAS 試験)⁸⁾で報告された 1 年生存率の改善が、TASTE 試験の 1 年追跡で再現できるかが注目される。

3.5.4 その他/Electronic Medical Record (EMR) を利用した Pragmatic trial

高血圧治療薬である chlorthalidone と hydrochlorothiazide の有効性を比較検討するため、米国の Veterans Affairs EMR を利用した試験が行われている⁹⁾。本試験では、hydrochlorothiazide を服用している高血圧患者を EMR から特定し、3 年で 13,500 例を chlorthalidone 群 (2 つの異なる用量群) と hydrochlorothiazide 群へ無作為割付する。1 例目の登録を 2016 年 8 月より開始し、3 年間の観察期間を設定しているため、結果が出るのはまだ少し先のことである。

本試験の特徴的な点として、アウトカム情報や服薬アドヒアランスを中央管理する、試験参加への同意取得を電話で行う、医療機関に study coordinator を配置しないなどが挙げられるが、これらは本試験の大きな目的でもある試験費用の削減につながる。同様の試験を実施しようとする、Systolic Blood Pressure Intervention Trial では 1 例あたり 15,000 米ドル必要であるが、本試験では 1 例あたり 700 米ドルで実施できる。

3.5.5 その他/医療機器分野における Pragmatic trial

サピエン 3 経カテーテル生体弁を使用した大動脈弁・僧帽弁の Valve-in-Valve が FDA の承認を取得した^{10),11)}。

適応拡大を FDA が承認した裏付けとなったのは、米国胸部外科学会・米国心臓病学会 経カテーテル弁治療レジストリ (STS/ACC TVT レジストリ)¹²⁾から収集した実臨床のデータである。本レジストリには、米国で経カテーテル弁治療を受けた患者に関する情報と転帰が含まれており、患者の安全性、及び心臓弁の新しい治療法である経カテーテルのリアルワールドアウトカムをモニターすることができる。

3.5.6 まとめ

生活習慣病では医薬品開発が盛んであるため、多くのレジストリ活用事例を確認できることを期待したが、市販後の医薬品評価や医療経済的価値の評価へ活用している事例を数件確認するに留まった。その要因として、患者数が多いため臨床試験を実施しやすく、臨床データパッケージ（試験数や症例数）も比較的大規模であること等から、医薬品開発に活用する目的で構築されるレジストリは少ないことが考えられる。

生活習慣病では、患者数が多いために大規模レジストリの構築が可能であることから、将来的にはレジストリの利用環境を整備し、構築を促進すると同時に、研究デザインとして近年注目される Pragmatic trial やレジストリ内で試験を実施する Trial in cohort 等を選択することで、臨床試験で得られた知見が、実臨床の中で高い外的妥当性を持って一般化されることが期待される。

参考文献

1. Risgaard B, et al. Sudden Cardiac Death: Pharmacotherapy and Proarrhythmic Drugs: A Nationwide Cohort Study in Denmark. JACC Clin Electrophysiol. 2017 May; 3(5): 473-481.
2. Byun JK, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention. Atherosclerosis. 2018 Oct; 277: 130-135.
3. Choi JY, et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2018 Sep 15; 122(6): 922-928.
4. Al-Rubeaan KA, et al. A Web-based interactive diabetes registry for health care management and planning in Saudi Arabia. J Med Internet Res. 2013 Sep 9; 15(9): e202.
5. SWEDHEART: Sweden's new online cardiac registry, the first of its kind, European Heart Journal (2009) 30, 2165-2173.
6. European Society of Cardiology, Results of the TASTE Trial Challenge Current Practice of Blood Clot Aspiration After Heart Attack, 1 Sep 2013, [<https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Results-of-the-TASTE-Trial-Challenge-Current-Practice-of-Blood-Clot-Aspiration-A>]
7. 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, Ver 1.0 2018 年 6 月, 27 頁
8. 循環器トライアルベース、ライフサイエンス出版、2018 年 9 月 [<http://circ.ebm-library.jp/trial/doc/c2002763.html>]
9. Lederle FA, et al. Chlorthalidone Versus Hydrochlorothiazide: A New Kind of Veterans Affairs Cooperative Study. Ann Intern Med. 2016; 165(9): 663-664.
10. エドワーズライフサイエンス社, 企業情報, 2017 年 6 月 5 日プレスリリース
11. 米エドワーズライフサイエンス社、大動脈弁・僧帽弁の VALVE-IN-VALVE に関するサピエン 3 の承認を取得 [<https://www.edwards.com/jp/aboutus/pressrelease/20170605?print=true>]
12. STS/ACC TVT Registry [<https://www.ncdr.com/WebNCDRTvt/publicpage>]

3.6 泌尿器・内臓疾患

3.6.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

(1) 事例 1

性腺機能低下症に対し testosterone 治療が日常的に行われている中、エビデンスはないが、長期データの欠如から testosterone 治療が前立腺がんのリスクを上昇させる可能性があるかと懸念されている。そこで 2008 年に 3 つの並行前向き累積レジストリ試験を 1,000 例の男性で実施し、長期的な testosterone 治療は安全で前立腺がんリスクを上昇させないことがアメリカ泌尿器科学会 (American Urology Association : AUA) による Journal of Urology で発表された¹⁾。

3 つのレジストリの詳細は公開されていないが、2014 年に AUA は泌尿器科領域における医療の質と患者アウトカムの調査・報告・向上のため AUA Quality (AQUA) Registry を設立した²⁾。

泌尿器疾患の PRO と患者情報・Electronic Health Record (EHR) からのカルテ情報を AQUA Registry データクラウド上で収集し、会員医師にフィードバック、また研究結果を公表することにより、日常診療、患者ケアの向上、及び研究に役立てている。

(2) 事例 2

腎臓移植を受けた成人患者への臓器拒絶反応予防として、Nulojix[®] (belatacept) が、FDA によって承認された³⁾。

有害事象調査のための企業による自発的な市販後調査が Nulojix[®]と関連する重篤な有害事象である中枢神経系 (Central Nervous System : CNS) の移植後リンパ増殖性疾患 (Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder : PTLT) 及び PML を評価するのに十分でなかったため、審査報告書中に United Network for Organ Sharing (UNOS)⁴⁾を用いて下記の 3 試験を実施することが記載されていた。UNOS は米国連邦政府と契約し臓器移植システムを管理する民間非営利団体で、待機患者リスト、臓器のマッチング、移植についてのデータを収集・保存・公開している。

- ① 腎臓移植時及び移植 1 年後における米国成人患者の Nulojix[®]使用パターンに関する前向き観察研究。本研究ではエプスタイン・バーン・ウイルス (Epstein-Barr Virus : EBV) とサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus : CMV) のセロステータスを含む腎臓移植後の PTLT のリスクに関し、Nulojix[®]の普及とその使用者の特徴について評価する。
- ② 米国の EBV セロタイプ陽性の腎臓移植を受けた成人患者に対し、移植後の PTLT の発生率を評価するための前向き観察研究。本研究では EBV と CMV のセロステータス、PTLT の場所、生存・死亡を含む患者の特徴について、Nulojix[®]又はカルシニューリン阻害薬ベースのレジメンを比較し評価する。
- ③ 米国で腎臓移植を受けた成人患者において、腎臓移植後の PTLT、CNS 中 PTLT、PML の発生率を実臨床で評価する前向き観察研究。米国において Nulojix[®]を投与する全ての医療機関が参加を要請されている。EBV 及び CMV のセロステータス、移植に対する Nulojix[®]の開始時期、PTLT の場所及び生存・死亡を含む患者の特徴について評価する。

3.6.2 その他/エビデンス構築

(1) 事例 1

腎臓病総合レジストリ (Japan Kidney Disease Registry : J-KDR) は 2007 年に国内で開始し、2016 年 9 月時点で 143 施設が参加し、腎生検例を中心に約 34,000 件が登録されている⁵⁾。日本腎臓学会会員施設が各施設の倫理体制に合わせて申請し参加できるシステムで、学会主導の臨床研究、

疫学研究推進に貢献し、将来の腎臓病診療の基盤となる国内初のエビデンスの構築を目指している。

(2) 事例 2

UK Renal Registry (UKRR) は 1995 年に英国の Renal Association により設立され、当初は英国の保健省と業界により資金援助を受けていたが、2 年後には NPO として独立し、現在研究者からの要望に応えられる高品質の臨床データベースとして認められている⁶⁾。英国国民健康保険の National Service Specification により参加が義務付けられており、英国内 71 の成人、13 の小児腎臓センターのデータを収集・分析・報告している。

(3) 事例 3

United States Renal Data System (USRDS) は米国で慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) 及び末期腎臓病の情報を収集・分析・発信する国内データシステムで、National Institute of Diabetes 及び Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) より直接資金提供を受けている⁷⁾。USRDS は Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)、UNOS 及び末期腎臓病ネットワークと協力し、データセットの共有と末期腎臓病患者の情報の正確性向上のため活動している。USRDS Annual Data Report は公開されているため、許可なくデータを使用できる。メディケアや保険に関わらず全ての末期腎臓病患者のデータを収集している。

3.6.3 まとめ

泌尿器・内臓疾患では、治験対照群への活用事例は確認できなかったものの、薬事承認後の医薬品におけるリスク評価や、腎臓病の病態及び腎移植時の臓器拒絶反応の実態把握を目的としたレジストリの活用事例を数件確認できた。

腎臓病のレジストリにおいては、設立から継続して情報を収集しているため、ガイドラインの改訂根拠や、疫学研究、調査論文発表などを実施する場合においても、信頼度の高い情報を提供している。また英国の腎臓病レジストリのように、国として医療機関に参加を義務付けているケースもあることから、今後のさらなるエビデンスの創出が期待できる。その他の国でも腎臓移植の待機患者リストの構築が先立ち、患者のデータを収集することから疾患レジストリとして新たなエビデンスの構築に活用されていた。

参考文献

1. American Urological Association, Press Releases, Long-Term Testosterone Therapy Does Not Increase the Risk of Prostate Cancer, New Study in The Journal of Urology® Analyzed Results from Three Independent Registries
[<http://auanet.mediaroom.com/2014-11-25-Long-Term-Testosterone-Therapy-Does-Not-Increase-the-Risk-of-Prostate-Cancer?articleNo=392>]
2. American Urological Association, AUA Quality Registry (AQUA) Program Information
[[https://www.auanet.org/practice-resources/aua-quality-\(aqua\)-registry/program-information](https://www.auanet.org/practice-resources/aua-quality-(aqua)-registry/program-information)]
3. belatacept FDA 審査報告書 (承認日 2011 年 6 月 15 日)
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125288Orig1s000Ltr.pdf]
4. UNOS
[<https://unos.org/>]. 2018
5. 一般社団法人日本腎臓学会 腎臓病総合レジストリ
[<https://www.jsn.or.jp/member/registry/registry.php>]

6. UK Renal Registry
[<https://www.renalreg.org/>]. 2018
7. United States Renal Data System
[<https://www.usrds.org/>]

3.7 感染症

3.7.1 申請データ

造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス（Human Herpes Virus : HHV）6 脳炎の治療薬 Foscavir®（foscarnet sodium hydrate）の薬事承認申請（公知申請）に日本造血細胞移植データセンターの TRUMP を用いた国内の臨床研究結果が活用された¹⁾。TRUMP に登録された同種造血幹細胞移植患者 6,593 例から HHV-6 脳炎の定義に合致した 145 例を抽出し、本剤の治療効果等が検討され、HHV-6 脳炎による後遺症発生率及び死亡率の低下並びに移植後早期死亡率の低下の関連性が示唆された。

3.7.2 その他/費用対効果

German Hepatitis C-Registry は抗ウイルス療法の効果と安全性を分析する、ドイツにおける慢性 C 型肝炎の大規模なリアルワールドコホートである²⁾。2015 年 9 月 30 日以前に 8 週又は 12 週の ledipasvir/sofosbuvir（ribavirin を除く）療法を開始した 2,404 症例において、ゲノタイプ 1 の症例では 8 週と 12 週の治療で効果に大きな差が見られなかったことから、短期間の治療が患者の費用負担を軽減することが示唆された。

3.7.3 その他/研究・開発促進

米国を中心とし、カナダ、欧州の施設も加盟する Hepatitis C Therapeutic Registry and Research Network（HCV-TARGET）は国際的な C 型肝炎のコンソーシアムで、疾患及び抗ウイルス薬に関する Clinical Question 解決のための長期的な観察研究をはじめとする研究のためのデータベースを構築しており、製薬企業が資金援助を実施している³⁾。NIH CTSA program を介し、存在する研究のインフラを発展させたものである。より多くの患者がスクリーニングされ、早く適切な治療を受けられるよう設計されており、トランスレーショナルリサーチの機会や FDA との協働を促進している。

3.7.4 その他/創薬

国立研究開発法人国立国際医療研究センターは CIN 構想を推進⁴⁾しているが、感染症に関する以下の患者レジストリが当センター単独で実施されている⁵⁾。

- 肝炎レジストリ：2008 年 4 月から 2016 年 3 月に 1,338 名の B 型、C 型、非 B 非 C 型肝炎、及び肝がん患者を登録。また 814 名の包括同意を取得しバイオバンクへ登録を実施（同一患者の経時的採血を含む）。
- HIV/エイズレジストリ：1997 年から 2015 年に HIV 受診患者全員の 3,800 人のレジストリ登録を実施し、HIV 感染者の経時的な血液検体を 20,000 検体保存。また 2014 年、2015 年には HIV 疾患バイオバンクへ包括同意を取得した 941 名の登録を実施。今後更に HIV レジストリの登録を推進し、最終的には通院 HIV 患者全員（2,000 名弱、全国の約 17%に相当）を HIV 疾患バイオバンクに登録することが目標。

- ・ 国際感染症レジストリ：2012 年 1 月から 2016 年 3 月に 4,110 名の旅行後トラベルクリニック受診者を登録。今後も年齢・性別・渡航情報・検査結果・血液・菌株の登録を推進。

3.7.5 その他/プラットフォーム

がんの事例で紹介した platform trial の他疾患での活用例として、西アフリカで流行したエボラウイルスに対する様々な治療を評価した Partnership for Research on Ebola Virus in Liberia II (PREVAIL II) 試験がある⁶⁾。本試験では多数の治療法を同時に評価できる single master protocol 下、アダプティブデザイン等を用いて感染症の病原体耐性を標的とした治療を評価することで、短期間で、患者数が少ない疾患に活用でき、治療の失敗が少なく、従来の 2 群間比較試験より高い成功確率をもたらす可能性がある。エボラは治療法が確立しておらず、致死率が高く、流行している地域での患者数が不特定で、治療法の優位性が少しでも見えた時点で RCT より早期に治療を中止し有効性の高い治療法にスイッチすることが重要なため、より柔軟性の高い実験的な治療法としてこの試験が実施された⁷⁾。

3.7.6 まとめ

感染症領域では、肝炎・HIV・エボラ出血熱等の重篤な感染症に対しては、レジストリを医療上の価値や経済的価値等の評価へ活用している事例が認められた。

このような重篤・致死的な疾患においては、今後も継続的にレジストリへの登録を推進し、実臨床を反映したデータやそのデータから得られたエビデンスを活用することを通して、早期の治療法の確立や、効率的な医薬品・医療機器の研究開発の促進が期待される。

参考文献

1. 第 36 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 資料 4-2
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000198856_00003.html]. 2018.
2. Buggisch P, et al., Real-world effectiveness of 8-week treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2017 Nov 11. pii: S0168-8278(17)32431-5.
3. HCV-TARGET
[<https://hcvtarget.org/#>]
4. 国立研究開発法人国立国際医療研究センター年度計画（平成 30 年度）
[http://www.ncgm.go.jp/disclosure/010/030/year_plan_30.pdf]
5. 平成 28 年 4 月 7 日国立国際医療研究センター 第 2 回 臨床開発環境整備推進会議 資料 2-4 患者レジストリの構築状況と今後の方向性
[<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000121540.pdf>]
6. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med. 2017; 377(1): 62-70.
7. Design of a Randomized Controlled Trial for Ebola Virus Disease Medical Countermeasures: PREVAIL II, the Ebola MCM Study, J Infect Dis. 2016 Jun 15; 213(12): 1906-1913.

3.8 免疫・アレルギー疾患

3.8.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

(1) 事例 1

アトピー性皮膚炎治療薬である Dupixent® (dupilumab) の市販後安全性調査のため、オランダの University Medical Center Utrecht が BioDay Registry を設立した。調査は 2018 年 1 月より開始され、現在もリクルート中である¹⁾。

(2) 事例 2

乾癬治療薬の Stelara® (ustekinumab) の長期投与時の安全性を既存治療薬の各生物学的製剤と比較することを目的に、米国の Janssen Scientific Affairs, LLC が Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry を設立した。各治療薬での死亡、心血管イベント、悪性腫瘍及び重症感染症の発現率を調査している。2007 年 6 月より開始され、現在もリクルート中である^{2),3)}。

(3) 事例 3

The German Psoriasis-Registry の目的は、ドイツで利用可能な乾癬治療に用いる生物学的製剤 (infliximab、ustekinumab、guselkumab 等) 及び非生物学的製剤の有効性、安全性及び忍容性の長期的なデータの取得であり、German Dermatological Society により 2008 年に設立され現在も開設されている^{4),5)}。

3.8.2 その他/エビデンス構築

関節リウマチの治療において、TNF 阻害薬、IL-6 受容体阻害薬、T 細胞選択的作動薬など多くの生物学的製剤の開発により、治療目標が寛解となった。

各治療薬の使い分けの明確な基準がないため、以下の事例のように、レジストリを活用し、各治療薬における使用継続率や疾患の寛解率などを調査し、治療方法の有用性を評価した。

(1) 事例 1

チェコでは、ATTRA registry を活用し、関節リウマチ薬の Orencia® (abatacept) の有効性、安全性及び生活の質に関するデータ収集を行った⁶⁾。

(2) 事例 2

イタリアでは、多施設共同コホートである LORHEN registry を活用し、関節リウマチ患者における第二選択生物製剤として Simponi® (golimumab)、Enbrel® (etanercept) 及び Humira® (adalimumab) の 2 年薬剤使用継続率を比較した⁷⁾。

(3) 事例 3

スウェーデンでは、national Swedish register を活用し、2009 年から 2013 年にかけて、関節リウマチ薬の Cimzia® (certolizumab pegol) の有効性、薬剤使用継続率などを調査した⁸⁾。

(4) 事例 4

日本では、long-term safety (REAL) registry を活用し、2008 年から 2011 年にかけて、関節リウマチ患者における Actemra® (tocilizumab) と TNF 阻害剤の安全性を比較した⁹⁾。

3.8.3 まとめ

免疫・アレルギー疾患では、市販後の医薬品評価・エビデンス構築を目的とした事例があった。中でも、乾癬治療における生物学的製剤においては、RWD の収集という側面からは、疾患レジストリの活用は効果的であると考えられた。

参考文献

1. BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice BioDay
[<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549416>]
2. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, Fakharzadeh S, Chevrier M, Calabro S, Langholff W, Krueger G. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Drugs Dermatol. 2015 Jul; 14(7): 706-14.
3. ClinicalTrials.gov, Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR).
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508547>]
4. The German Psoriasis-Registry
[<https://www.psobest.de/en/the-registry/>]
5. ClinicalTrials.gov, PsoBest-The German Psoriasis Registry
[<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848028>]
6. Horák P, et al., Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry. Clin Rheumatol. 2013 Oct; 32(10): 1451-8.
7. Favalli EG, et al., Two-year persistence of golimumab as second-line biologic agent in rheumatoid arthritis as compared to other subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors: real-life data from the LORHEN registry. Int J Rheum Dis. 2018 Feb; 21(2): 422-430.
8. Chatzidionysiou K, et al., Effectiveness and survival-on-drug of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis in clinical practice: results from the national Swedish register. Scand J Rheumatol. 2015; 44(6): 431-7.
9. Sakai R, et al., Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. Arthritis Res Ther. 2015 Mar 23; 17: 74.

3.9 再生医療

再生医療は病気やけがで損なわれた臓器や組織の働きを再生させるため、細胞や組織を体外で培養、若しくは加工して体内に移植する医療である。再生医療製品は、国内では再生医療等製品、米国では 351 Human Cells and Tissues and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/P)、欧州では Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) として分類され、調査を実施した時点で承認されている再生医療製品は国内で 4 品目、米国で 16 品目（遺伝子治療薬を含む）、EU で約 10 品目（遺伝子治療薬を含む）と少ない。3.1 から 3.8 で調査した疾患とは異なるが、現在疾患レジストリに関する環境整備が進められているため、調査の対象とした。広義では遺伝子治療も含まれるが、生きた細胞を用いて損傷した組織を修復する製品のみ調査の対象とし、がん細胞免疫療法等の遺伝子治療製品は含めていない。

3.9.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価

TEMCELL[®] HS の使用成績調査（全例調査）に、日本造血細胞移植データセンターの TRUMP が用いられている¹⁾。TEMCELL[®] HS は、「造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病」を効能、効果又は性能として 2015 年 9 月に承認を取得し、再審査期間中の全例調査が義務付けられている。

3.9.2 その他/研究・開発促進

2014 年 11 月の再生医療関連新法の施行以降、加速度的な増加が予想される再生医療等製品の開発を支えるため、国内に再生医療等に特化した再生医療等データ登録システム National Regenerative Medicine Database (NRMD) が構築された²⁾。NRMD は日本再生医療学会が主体となり、厚生労働省や PMDA 等と連携して運用されている。

NRMD は臨床研究データベース (NRMD-CR) と市販後調査データベース (NRMD-PMS) からなり、臨床研究から市販後調査まで一連のデータについて Computerized System Validation (CSV) 基準を満たした Electronic Data Capture (EDC) システムを採用していることから、申請データとして問題ないレベルの信頼性が確保されていると考えられる。また NRMD では、対照群のデータも登録対象となるため、将来的に Historical Control としての活用も想定されている³⁾。

NRMD-CR では 2017 年 10 月より第 1 例目として眼科関連研究が登録され⁴⁾、NRMD-PMS では 2018 年 3 月より再生医療等製品における使用成績調査の登録が開始されている⁵⁾。今後、国内での再生医療等の臨床研究・製品開発において、NRMD は中心的な役割を担うことが期待されている。

3.9.3 まとめ

再生医療は未だ発展途上の分野であり、レジストリの利用環境の整備や、構築途中の段階であることから、現時点では市販後調査への活用事例を確認するのみであった。また、欧米においても国内と同様に市販後の安全性調査が必須となっていることから、製品ごとに市販後安全性調査を目的としたレジストリが構築されていることを確認している。

国内では厚生労働省より患者登録システムの運用方針に関する通知⁶⁾や、参加依頼⁷⁾が発出されるなど、製品横断的に評価可能な環境が整備されつつある。更に NRMD のような、薬事承認申請等への活用を目的としたレジストリも構築されており、今後、レジストリの活用事例が多くなるものと考えられる。

参考文献

1. 一般社団法人日本造血細胞移植データセンター (JDCHCT)
[<http://www.jdchct.or.jp/trump/>]
2. 日本再生医療学会 -再生医療等データベースについて-
[<https://nc.jsrm.jp/nrmd/about/>]
3. 再生医療等データ登録システム (NRMD) の概要
[<https://www.amed.go.jp/content/000021878.pdf>]
4. 再生医療等データ登録システムの構築と登録開始について
[<https://www.amed.go.jp/news/topics/010220171005.html>]
5. NRMD/PMS 運用開始について
[<https://www.jsrm.jp/news/news-2075/>]
6. 再生医療等製品患者登録システムに関する運用指針 (2016 年 6 月 20 日改訂)
[<https://www.pmda.go.jp/files/000213368.pdf>]
7. 再生医療等製品患者登録システムへの参加等について (依頼) 平成 29 年 9 月 28 日
[https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc2955&dataType=1&pageNo=1]

4 現状分析と考察

2章において疾患レジストリを取り巻く国内外の状況を、3章において医薬品開発における国内外の疾患レジストリの活用状況を9つの疾患領域別にまとめた。これらを踏まえ、本章では(1)疾患レジストリの活用状況、(2)国内の環境変化、(3)疾患レジストリの継続性、それぞれの観点から現状の分析結果及び考察を述べる。

4.1 疾患レジストリの活用状況

疾患レジストリは設立目的が様々で必ずしも医薬品開発を目的としていないが、本タスクフォースでは医薬品開発の視点で疾患レジストリの活用状況調査を行った。その結果、3章にまとめた通り、医薬品開発における様々な場面に活用できる可能性が分かった。また、疾患レジストリの活用状況は、それぞれの疾患領域で異なることも明らかとなった。中でも「希少疾患・難病」、「がん」(特に希少がん)では活用事例が多く認められた。更に、疾患レジストリと他のデータベースとをリンクさせ、研究に必要な多様なデータを得ることで、病態の解明や実際の治療選択に役立てようと試みる事例も認められた(3.5.1及び3.5.3参照)。

これらの調査結果から、疾患レジストリと他の健康・医療関連データを融合的に組み合わせることは、今後、疾患レジストリに蓄積した情報を活用する上で有効な手法であると考えられる。また、疾患レジストリの実設計・運用は疾患や設立目的により異なっているため、医薬品開発に疾患レジストリを活用する際は、その活用目的に応じた必要な情報が収集されているか、検討が必要であると言えるだろう。

4.2 国内の環境変化

米国では、2016年に21st Century Cures Actが成立し、RWEの活用に関するガイダンスの作成が進められていた(2.2.1参照)。また、欧州においても、2008年のInitiative for patients registriesの発表を始め、IMIの設立やENCePPの構築など、疾患レジストリを活用するための基盤整備が着々と進んでいた(2.2.2参照)。更に、2017年2月にICHが公表したGCP Renovationにおいても、Fit-for-purpose data qualityの概念が示されており、データの活用目的に応じて臨床試験の質を確保する考え方が広まりつつある。このような環境変化は、欧米では疾患レジストリを含むRWDを活用した研究が盛んに行われており、それにより得られたエビデンスを医薬品開発に活用するための環境整備が進んだ結果であろう。現在、国内では「経済財政運営と改革の基本方針2018」や「未来投資戦略2018」にある通り、疾患レジストリの活用に向けた環境整備が国策として進められている。また、厚生労働省及びAMEDが進めるCINを中心とした取組み、SCRUM-JapanやRemudy等の構築・取組みにみられる基盤整備、条件付き早期承認制度における当該医薬品の有効性・安全性の再確認等に疾患レジストリを活用できることの明記などが進み、疾患レジストリを医薬品開発に活用できる環境が急速に整いつつあることが分かった(2.1参照)。このような国内外での環境変化を踏まえて、3章にまとめた活用事例を参考に、製薬企業としても医薬品開発への疾患レジストリの活用、積極的な取組みが期待される。

4.3 疾患レジストリの継続性

国内では、小児疾患、希少疾病・難病などの開発が進んでいない領域においては、CIN 構想の下、企業のニーズを踏まえて疾患レジストリを改修し、研究開発に活用するための「産学官共同レジストリ利活用プロジェクト」が進められている（2.1.2 参照）。疾患レジストリの企業による二次利用を推進するために本プロジェクトが立ち上がったことは、将来疾患レジストリを用いた医薬品開発を具現化する第一歩である。また、疾患レジストリは、長期的な患者のデータから経年変化や臨床転帰などを収集することで、病態の解明や新たな治療法の開発にも繋がることが期待されている。このような目標を達成するためには、疾患レジストリの長期的な運営・維持を可能とする継続性の確保が必須と考えられる。

欧州では、官民パートナーシップを通じ IMI を 2008 年に設立し、疾患レジストリを用いた研究開発を促進するための具体的なプロジェクトが進行している（2.2.2 参照）。この IMI では、予算の半分を EU 諸国が、残り半分は欧州製薬団体連合会（European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations : EFPIA）等が人的リソース、化合物やデータ、研究施設等の現物出資をしていた。また、アカデミア、ベンチャー企業、患者団体等も事業に参加しており、安定した運営体制を構築していた。このように、政府が資金面で、また製薬企業が主に人材面で、それぞれ重要な役割を果たす官民コンソーシアムを設立することは、二次利用が容易かつ継続性を担保された疾患レジストリの構築に繋がると考えられる。

5 おわりに

本報告書では、国内外の疾患レジストリに関する概況を整理し、医薬品開発における疾患レジストリの活用状況を9つの疾患領域別に調査し、その活用事例ごとに示した。

本タスクフォースの調査結果は限られた期間の調査によるものではあるが、疾患レジストリの医薬品開発への活用に期待が持てるものであった。また、現在、疾患レジストリを取り巻く外部環境は急速に整いつつあり、2019年4月にPMDAにおいても医薬品/医療機器/再生医療等製品レジストリ相談枠が新設された。まさに今、製薬企業としても医薬品開発への疾患レジストリの活用の本気で取り組む時機に来ていると私たちは考えている。疾患レジストリを理解し医薬品開発への活用を検討する際に、本報告書を参照いただきたい。

今回の疾患レジストリに関する国内外の概況整理・疾患レジストリの活用事例調査結果が、製薬企業のみならず、医療機関・アカデミア・行政といった疾患レジストリ関係者の議論を促し、疾患レジストリの構築・発展や医薬品開発の活性化につながることに期待したい。

今後は、疾患レジストリと製薬企業の協働の可能性と課題を検討するため、疾患レジストリを用いた臨床試験の実現等をテーマとした更に具体的な検討が必要となるであろう。

参考文献

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 独立行政法人医薬品医療機器総合機構が行う対面助言、証明確認調査等の実施要綱等について（薬機発第0302070号）
[<https://www.pmda.go.jp/files/000219237.pdf>]

付録 各疾患におけるレジストリの活用事例まとめ

3.1 神経・精神疾患

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.1.1 Feasibility Assessment						
1	神経・筋疾患	なし	神経・筋疾患の診断や新たな治療法の開発等を目的とした国際的なネットワークで、Feasibility Assessment の他、臨床試験を前提とした国際的患者登録データベース構築など多岐にわたる活動に取り組む	TREAT-NMD* *ネットワーク名	英国ニューカッスル大学、EU	アジア、欧州、中南米、中東の各国
2	神経・筋疾患	なし	筋ジストロフィー等の神経・筋疾患の患者リクルートを目的として構築された。日本の神経・筋疾患のナショナルレジストリ（国に1つの疾患レジストリ）	Remudy	国立精神・神経医療研究センター、厚生労働省	日本
3.1.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	多発性硬化症	Sativex®（nabiximols）	製造販売後安全性調査の一環として、長期的なリスクプロファイルを他剤と比較した	不明	GW Pharmaceuticals	英国、ドイツ、スイス
3.1.3 患者リクルート						
1	アルツハイマー病	不明	アルツハイマー研究や臨床試験に興味がある患者と臨床研究を患者の遺伝子情報を元にマッチングすることを目的としている	GeneMatch	Banner Alzheimers's Institute、NIH、アルツハイマー関連団体、GHR Foundation、その他慈善事業団体	米国

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
2	アルツハイマー病	不明	認知機能障害又はアルツハイマー病疑いと診断され、かつ Eli Lilly のアルツハイマー病治療薬の探索研究に参加する意思のある患者を登録している	RAmP Registry	Avid Radiopharmaceuticals、Eli Lilly、PRA Health Sciences	米国
3	認知変化（アルツハイマー病、パーキンソン病、うつ病、PTSD、その他）	不明	医学研究や臨床試験の理想的な候補患者の特定や組入れの助けとなる他、臨床試験の対象者となりうる潜在患者の大規模なデータベースを構築している	Brain Health Registry	カリフォルニア大学	米国
4	乳児期発症型脊髄性筋萎縮症	Spinraza® (nusinersen)	脊髄性筋萎縮症の患者自身が報告する遺伝及び臨床情報を集めたデータベースで、拡大試験及び拡大アクセスプログラムの情報提供と患者リクルートに活用された	UK SMA Patient Registry	the Institute of Genetic Medicine at Newcastle University、The SMA Trust、the Muscular Dystrophy Campaign、Spinal Muscular Atrophy Support UK	英国、アイルランド
				SMARtNet database	Great Ormond Street Hospital	
		Spinraza® 等	国内の SMA 患者数や病型別の人数などを把握するだけでなく、治験実施時の周知や登録に活用された	SMART コンソーシアム	東京女子医科大学臨床ゲノムセンター	日本
5	認知症	不明	患者情報を集積し、認知症の治療方法やケア手法を明らかにすることを構築目的とし、レジストリを通じて治験に適切な被験者を確保し、治験の迅速化と、新規認知症治療薬の早期承認を目標にしている	オレンジレジストリ	国立長寿医療研究センター、国立精神・神経医療研究センター、認知症介護研究・研修センター、厚生労働省	日本

3.2 希少疾患・難病

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.2.1 Historical Control						
1	嚢胞性線維症	Kalydeco® (ivacaftor)	肺機能や全身状態への長期的な効果を検証	US CF Foundation Patient Registry	患者団体、嚢胞性線維症財団	米国
3.2.2 申請データ						
1	ウォルマン病	Kanuma® (sebelipase alfa)	治験データとレジストリデータの生存率を比較	LAL Deficiency Registry	Alexion Pharmaceuticals	フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スイス、英国、米国
2	発作性夜間ヘモグロビン尿症	Soliris® (eculizumab)	レジストリデータを利用して輸血歴のない症例に対する本剤の有効性を評価	International PNH Registry	Alexion Pharmaceuticals	米国、カナダ、メキシコ、ロシア、豪州、ニュージーランド、英国、欧州、日本、韓国、台湾、香港、南米、イスラエル、マレーシア、サウジアラビア、シンガポール等
3	全身型重症筋無力症	Soliris® (eculizumab)	レジストリデータを利用して、eculizumab 投与患者と非投与患者の安全性を比較	International PNH Registry	Alexion Pharmaceuticals	米国、カナダ、メキシコ、ロシア、豪州、ニュージーランド、英国、欧州、日本、韓国、台湾、香港、南米、イスラエル、マレーシア、サウジアラビア、シンガポール等
				aHUS Registry	Alexion Pharmaceuticals	米国、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ポーランド、英国
4	多発性硬化症	Mavenclad® (cladribine)	安全性の補助データとして使用（重篤な有害事象等の評価）	PREMIERE Registry	Merck Serono	豪州、米国、欧州、アジア、南米 等
				RECORD MS Registry	Merck Serono	豪州

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
5	低ホスファターゼ症	Strensiq®（asfotase alfa）	カルテデータ等を用いて、生存期間及び人工呼吸器不使用生存期間を評価	なし	Alexion Pharmaceuticals	米国、豪州、カナダ、ドイツ、スペイン、英国、台湾
			カルテデータ等を用いて、成人患者の骨構造の変化、成長の改善及び若年発症患者の歩行機能を評価	なし	Alexion Pharmaceuticals	米国
6	X 染色体性低リン血症	Crysvita®（burosumab）	カルテデータをコントロール群として、治療後のくる病の重症度を比較	なし	不明	米国、カナダ
7	ポンペ病	Lumizyme®（alglucosidase alfa）	レジストリデータを用いて、18 ヲ月齢における生存率及び人工呼吸器不使用生存患者の生存率を比較	Pompe Registry	Genzyme Corporation	ドイツ、英国、オランダ、イタリア、フランス、ベルギー、ポーランド、オーストリア、スペイン、米国、カナダ、ブラジル、アルゼンチン、コロンビア、台湾、チェコ共和国、デンマーク、ギリシャ、ポルトガル、スウェーデン、チリ、ベネズエラ、豪州、韓国、フィリピン、イスラエル、クウェート、アラブ首長国連邦
8	遺伝的に単一の酵素が欠損しているために胆汁酸を合成できない胆汁酸合成障害、及びツェルヴェーガー・スペクトラム異常症を含むペルオキシゾーム病	Cholbam®（cholic acid）	文献等より得たデータを Historical Control として、有効性（生存率）を評価	なし	不明	不明
9	嚢胞性線維症	Kalydeco®（ivacaftor）	FDA から適応拡大（既存 10 変異→33 変異）承認を取得	US CF Foundation Patient Registry	患者団体、嚢胞性線維症財団	米国

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.2.3 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	筋萎縮性側索硬化症	Radicut® (edaravone)	5 年～7 年の自然歴データを集積することで、真のエンドポイント（生存期間や呼吸器導入までの期間等）の効果を検証する	JaCALS	名古屋大学	日本
2	下垂体性小人症	Genotropin® (somatropin)	製品市販後長期安全性及び有効性調査	KIGS database (registry)	Pfizer	52 カ国以上
3	レノックス・ガストー症候群	Banzel™ (rufinamide)	補助的治療薬 Banzel™をアドオン療法として開始する LGS 患者及び他の抗てんかん薬を服用している LGS 患者のリアルワールドの長期データを提供	European Registry of Anti-epileptic Drug Use in Patients With Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) .	Eisai	8 カ国
4	スーナン症候群、プラダー・ウィリ症候群等	Norditropin® (somatropin)	Norditropin® (somatropin) を投与した小児及び成人の短期及び長期の安全性を追跡すること	NordiNet® IOS	Novo Nordisk	チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、リトアニア、オランダ、ノルウェー、ロシア、セルビア、モンテネグロ、スロベニア、スウェーデン、スイス、英国
				ANSWER Program®	Novo Nordisk	米国
5	フェニルケトン尿症又は BH4 欠乏症による高フェニルアラニン血症	Kuvan® (sapropterin)	長期的（15 年間）な安全性評価	KAMPER	BioMarin Pharmaceutical	2013 年の時点で、オーストリア、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スロバキア、スペイン

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.2.4 患者リクルート						
1	脊髄性筋萎縮症	なし	脊髄性筋萎縮症の研究や臨床試験に興味がある患者及びその家族へ情報を提供する	International SMA Patient Registry	米国の患者支援非営利団体（CureSMA）が支援	米国
2	進行性核上性麻痺及び大脳皮質基底核変性症	なし	患者リクルートの他に、研究や試験デザインを計画する上での情報収集も目的とされている	FTD Disorders Registry	前頭側頭変性症協会（AFTD）と前頭側頭型認知症を治療するためのブルーフィールドプロジェクトが共同で管理	米国、カナダ
3	ハンチントン病	なし	遺伝子変異キャリアや自然史のデータ取得	Registration for participation in the European Huntington's Disease Network	医師や研究者等からなるボランティア団体により運営、CHDI 財団により財政的に支援	オーストリア、ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、英国、ブルガリア、アイルランド、ラトヴィア、ルーマニア、ウクライナ
4	重症筋無力症	なし	患者コミュニティの構築、患者リクルート体制の確保、医療従事者や資金提供者への教育	MG Patient Registry	米国重症筋無力症財団（MGFA）とアラバマ大学の調整センターが共同で管理し、米国重症筋無力症財団が資金を提供	米国
5	ミトコンドリア病	なし	研究や臨床試験のための患者リクルート、研究者間でのデータや患者サンプルの共有	North American Mitochondrial Disease Consortium Patient Registry and Biorepository	NIH 内に設置された希少疾患研究対策室が運営する北米ミトコンドリア病コンソーシアム（North American Mitochondrial Disease Consortium : NAMDC）によって所管	カナダ、米国

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
6	結節性多発動脈炎及び顕微鏡的多発血管炎等	なし	患者リクルート	なし	Vasculitis Patient-Powered Research Network（V-PPRN）	米国
7	若年性特発性関節炎	なし	医薬品の有効性や安全性を調査	CARRA Registry	Duke University	米国、カナダ
8	リンパ脈管筋腫症	なし	現在実施中の LAM 患者を対象とした治験をサイト内で紹介	LAM Foundation	LAM Foundation（非営利団体）	不明
9	ウエスト症候群、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、レット症候群、大田原症候群、アイカルディ症候群などの希少てんかん症候群	なし	国内における希少難治てんかん患者の病態の現状把握、罹病期間と病態の関係を検討すること	RES-R	国立病院機構静岡てんかん神経医療センター	日本
10	約 7,000 の希少疾患	なし	可能な限り多くの患者と研究者をつなぎ、希少疾患の治療を進歩させ完治にむけて支援すること	CoRDS registry	Sanford Health	米国
11	ウェルナー症候群	なし	遺伝子診断情報を含めたデータの集積と解析を行い、患者とウェルナー症候群に関わる者に役立つエビデンスを創生する	Japanese Werner Consortium	千葉大学	日本
12	アルポート症候群	なし	安全で新しい治療薬開発の支援により、アルポート症候群の患者の生活を改善すること	ASTOR	ミネソタ大学小児科	不明
3.2.5 その他/エビデンス構築						
1	進行性多巣性白質脳症	なし	診療ガイドラインのエビデンス構築	IRINA	不明	イタリア

3.3 小児疾患

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.3.1 申請データ						
1	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	Exondys 51®（eteplirsen）	外部対照データとしてレジストリを使用	Italian Telethon DMD Registry database	イタリア国内の 11 医療機関	イタリア
				Leuven Neuromuscular Research Center database	Leuven university	ベルギー
3.3.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	血友病 B	BeneFIX® （albutrepenonacog alfa）	有害事象情報の収集	不明	Pfizer (Wyeth)	EU
2	アデノシン・デアミナーゼ欠損による重症免疫不全症	Strimvelis™ （autologous CD34 + cells transfected with retroviral vector containing adenosine deaminase gene）	長期的な健康データを収集	不明	GSK	欧州
3.3.3 その他/エビデンス構築/費用対効果						
1	13、18 及び 21 トリソミー	Vanadis®	新型出生前診断における侵襲的検査と比較した Vanadis®の有用性、偽陽性率及び検出率を評価することで費用対効果を検討	不明	PerkinElmer、Wallac Oy	イタリア

3.4 がん

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.4.1 申請データ						
1	肥満細胞症	Rydapt® (midostaurin)	欧州での適応拡大申請の際に OS を比較	German Registry (Heidelberg University)	不明	ドイツ
2	末梢性 T 細胞リンパ腫	Folotyn® (pralatrexate)	欧州での承認申請の際に OS を比較	European registry	不明	欧州
				US registries	不明	米国
3	メルケル細胞がん	Bavencio® (avelumab)	米国での承認申請の際に OS 及び有効性（奏効率、奏効期間等）の比較のため	不明	Merck KGaA、Pfizer	ドイツ、オーストリア、スイス
3.4.2 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	本態性血小板血症	Xagrid® (anagrelide)	小児 ET の疾患予後、病態、有効性、安全性、薬剤使用実態等の検討	Multicentre paediatric disease registry in essential thrombocytopeina (SPD422-404)	Shire	イタリア、英国、フランス、ドイツ、スペイン、ギリシャ、スイス、チェコ共和国
3.4.3 患者リクルート						
1	血液がん	不明	造血幹細胞移植療法に関連する臨床試験への患者リクルート	TRUMP	日本造血細胞移植データセンター	日本
3.4.4 その他/費用対効果						
1	慢性骨髄性白血病	Glivec® (imatinib) 、Tasigna® (nilotinib) 等	sequential 治療レジメンの費用対効果を評価するため	Austrian CML registry	CELSG (Central European Leukemia Study Group)	オーストリア
2	慢性リンパ性白血病	Gazyva® (obinutuzumab) + Leukeran® (chlorambucil) 等	obinutuzumab + chlorambucil 療法とその他 CLL 治療法の費用対効果を評価するため	PHAROS-registry	不明	オランダ

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3	濾胞性リンパ腫	Rituxan [®] (rituximab)	rituximab 維持療法のリアルワールドでの費用対効果を無治療群と比較するため	Netherlands Cancer Registry	Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL)	オランダ
				PHAROS-registry	不明	オランダ
				HemoBase	Working party Hematology Friesland	オランダ
3.4.5 その他/プラットフォーム						
1	乳がん	Lynparza [®] (olaparib) + Imfinzi [®] (durvalumab)、Nerlynx [®] (neratinib)、Keytruda [®] (pembrolizumab) 等	乳がんのサブタイプ毎に治療方法を検討するため	I-SPY 2 試験	Quantum Leap Healthcare Collaborative、FDA、NCI、大学病院、製薬企業等によるコンソーシアム形式	米国
	固形がん、悪性リンパ腫	Gilotrif [®] (afatinib)、Xalkori [®] (crizotinib) 等	特定の遺伝子変異を対象に、がん腫横断的に治療方法を検討するため	NCI-MATCH	NCI	米国
2	肺がん、消化器がん	Xalkori [®] (crizotinib)、Tafinlar [®] (dabrafenib) + Mekinist [®] (trametinib) 等	遺伝子変異をスクリーニングし、遺伝子変異毎に治験ヘリクルート	SCRUM-Japan	国立がん研究センター、AMED、製薬企業	日本
3	希少がん	Opdivo [®] (nivolumab)、Tafinlar [®] (dabrafenib) + Mekinist [®] (trametinib) 等	がん腫を限定せず特定のバイオマーカーを有する患者の集団毎に臨床試験を実施する	MASTER KEY PROJECT	国立がん研究センター、AMED、製薬企業	日本
3.4.6 その他/新薬開発のためのゲノム医療データベース						
1	がん全般	なし	がんゲノム医療実用化のため、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースを構築し、管理・運営する	C-CAT	国立がん研究センター	日本

3.5 生活習慣病

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.5.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	なし	不明	心突然死と死亡する 90 日以内に処方されていた薬剤の関連性の検討	The Danish Registry of Medicinal Product Statistics	国	デンマーク
2	急性心筋梗塞	ACE 阻害薬、ARB	疫学情報、臨床予後の調査等	KAMIR, KAMIR-NIH	学会	韓国
3.5.2 その他/費用対効果						
1	糖尿病	insulin	医療費算出、疫学調査、治療戦略の立案等	SNDR	不明	サウジアラビア
3.5.3 その他/Pragmatic trial						
1	急性冠症候群	不明	臨床予後の調査等	SWEDHEART	不明	スウェーデン
2	冠動脈造影と冠動脈インターベンション施行例	なし	ステント療法の比較検討	SCAAR	国	スウェーデン
3.5.4 その他/Electronic Medical Record（EMR）を利用した Pragmatic trial						
1	高血圧	Thalitone® (chlorthalidone)、 Hydrochlorothiazide* (hydrochlorothiazide) *後発品（日本では先発品なし）	高血圧治療薬の比較検討	Veterans Affairs EMR	不明	米国
3.5.5 その他/医療機器分野における Pragmatic trial						
1	経カテーテル弁治療を受けた患者	なし	FDA からの適応拡大承認取得	STS/ACC TVT Registry	学会	米国

3.6 泌尿器・内臓疾患

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.6.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	性腺機能低下症	不明	長期的な testosterone 治療が前立腺がんリスクを上昇させないことを検証	3 つの並行前向き累積レジストリ試験	アカデミア、Bayer 等	不明
2	泌尿器疾患	なし	医療の質と患者アウトカムの調査・報告・向上	AQUA Registry	AUA	米国
3	腎臓移植の臓器拒絶反応予防	Nulojix® (belatacept)	前向き観察研究による薬剤の普及率及び安全性の評価	UNOS	民間非営利団体	米国
3.6.2 その他/エビデンス構築						
1	腎臓病	不明	エビデンスの構築	J-KDR	日本腎臓学会	日本
2	腎臓病	不明	腎臓センターのデータの収集・分析・報告	UKRR	NPO	英国
3	慢性腎臓病、末期腎臓病	不明	慢性腎臓病及び末期腎臓病患者のデータを収集・分析・発信	USRDS	不明	米国

3.7 感染症

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.7.1 申請データ						
1	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス（HHV）6 脳炎	Foscavir® (foscarnet sodium hydrate)	薬事承認申請（公知申請）に TRUMP を用いた国内の臨床研究結果を活用	TRUMP	日本造血細胞移植データセンター	日本
3.7.2 その他/費用対効果						
1	慢性 C 型肝炎	ledipasvir/sofosbuvir (ribavirin を除く) 療法	抗ウイルス療法の効果と安全性を分析	German Hepatitis C-Registry	不明	ドイツ
3.7.3 その他/研究・開発促進						
1	C 型肝炎	なし	疾患及び抗ウイルス薬に関する Clinical Question 解決のための長期的な観察研究をはじめとする研究のため	HCV-TARGET	不明	米国、カナダ、欧州（ドイツ・イスラエル）
3.7.4 その他/創薬						
1	B 型、C 型、非 B 非 C 型肝炎、及び肝がん	なし	B 型、C 型、非 B 非 C 型肝炎、及び肝がん患者を登録。包括同意を取得しバイオバンクへ登録を実施	肝炎レジストリ	国立研究開発法人国立国際医療研究センター	日本
	HIV/エイズ	なし	HIV 感染者の継続的な血液検体の保存。包括同意を取得しバイオバンクへ登録を実施した	HIV/エイズレジストリ	国立研究開発法人国立国際医療研究センター	日本
	感染症	なし	旅行後トラベルクリニック受診者を対象に、年齢・性別・渡航情報・検査結果・血液・菌株を登録	国際感染症レジストリ	国立研究開発法人国立国際医療研究センター	日本
3.7.5 その他/プラットフォーム						
1	エボラウイルス感染	不明	エボラウイルスに対する様々な治療の評価	PREVAIL II 試験	不明	リベリア

3.8 免疫・アレルギー疾患

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.8.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	アトピー性皮膚炎	Dupixent® (dupilumab)	市販後安全性調査	BioDay Registry	University Medical Center Utrecht	オランダ
2	乾癬	Stelara® (ustekinumab)	長期投与時の安全性を既存治療薬の各生物学的製剤と比較すること	Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry	Janssen Scientific Affairs, LLC	米国
3	乾癬	infliximab、ustekinumab、guselkumab 等	ドイツで利用可能な乾癬治療に用いる生物学的製剤及び非生物学的製剤の有効性、安全性及び忍容性の長期的なデータの取得	The German Psoriasis-Registry	German Dermatological Society	ドイツ
3.8.2 その他/エビデンス構築						
1	関節リウマチ	Orencia® (abatacept)	各治療薬における使用継続率や疾患の寛解率などを調査し、治療方法の有用性を評価	ATTRa registry	Czech Rheumatological Society	チェコ
2	関節リウマチ	Simponi® (golimumab)、Enbrel® (etanercept) 及び Humira® (adalimumab)	各治療薬における使用継続率や疾患の寛解率などを調査し、治療方法の有用性を評価	LORHEN registry	不明、	イタリア
3	関節リウマチ	Cimzia® (certolizumab pegol)	各治療薬における使用継続率や疾患の寛解率などを調査し、治療方法の有用性を評価	national Swedish register	政府	スウェーデン
4	関節リウマチ	Actemra® (tocilizumab)	各治療薬における使用継続率や疾患の寛解率などを調査し、治療方法の有用性を評価	REAL registry	不明	日本

3.9 再生医療

事例	疾患名	薬剤名（一般名）	活用事例（設立目的）	レジストリ名	設立者、スポンサー	データ集積国
3.9.1 市販後医薬品の有効性/安全性の評価						
1	造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病	TEMCELL® HS [ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞]	全例使用成績調査	TRUMP	日本造血細胞移植データセンター	日本
3.9.2 その他/研究・開発促進						
1	再生医療等製品を使用する疾患全般	再生医療等製品全般	2017 年 10 月より眼科関連研究が登録され、現在データ集積中	NRMD-CR（臨床研究）	日本再生医療学会、厚生労働省、PMDA 等	日本
			2018 年 3 月より使用成績調査の登録が開始され、現在データ集積中	NRMD-PMS（市販後調査）	日本再生医療学会、厚生労働省、PMDA 等	日本

臨床評価部会 医薬品開発における疾患レジストリの現状分析と展望 (2018 年度)

資料作成者

武田薬品工業株式会社	田之頭 淳一	(リーダー)
エーザイ株式会社	菊池 麻里	(サブリーダー)
セルジーン株式会社	俣野 由季	(サブリーダー)
日本新薬株式会社	中川 智之	(サブリーダー)
キッセイ薬品工業株式会社	清水 義隆	～2018 年 9 月
杏林製薬株式会社	永楽 智彦	
協和発酵キリン株式会社	馬場 裕一	
千寿製薬株式会社	星野 満	
大正製薬株式会社	橘 直紀	
大鵬薬品株式会社	栗原 大輔	
東レ株式会社	飯田 栄治	
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	今津 進	
ノバルティスファーマ株式会社	八谷 悠司	
バイエル薬品株式会社	山口 雄亮	
藤本製薬株式会社	末吉 真弓	
持田製薬株式会社	清水 豊	

監修

部会長 担当	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
副部会長	今井 康彦	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
推進委員	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
推進委員	田畑 智之	E Aファーマ株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会 国忠委員長なら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。