

新薬承認申請等への疾患レジストリの活用に向けた規制の展開

※本講演は演者の個人的見解や検討中の事項を含んでおり、必ずしもPMDAの公的見解ではないことにご留意下さい。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
審議役（次世代審査等推進・科学委員会等担当）

鹿野 真弓

本日の内容

1. リアルワールドエビデンス活用に向けた国際動向
2. 国内での患者レジストリデータと医療情報の活用

本日の内容

1. リアルワールドエビデンス活用に向けた国際動向
2. 国内での患者レジストリデータと医療情報の活用

PMDAにおける申請電子データ利用のイメージ

承認申請時

電子データの提出

- ◆非臨床試験及び臨床試験データの電子データの提出

2016年10月：新薬承認申請時に臨床試験電子データ受付開始
2020年4月より義務化

電子データの専用サーバへの保管とデータベースへの登録

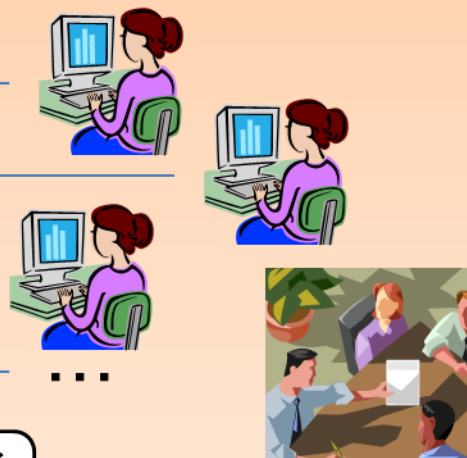


データ閲覧ソフトの支援によるデータの視覚化、解析

承認審査

電子データの利用

- ◆視覚化された電子データに各審査員がアクセス可能
- ◆個別症例データ等の容易な確認、データの掘り下げ
- ◆内部解析(*)の実施
* 当面は部分集団解析等の簡易なもの



内部解析結果に基づく科学的議論・意思決定

蓄積されたデータの利用

品目横断的な情報の統合

- ◆薬効群毎の網羅的な情報の審査・相談への活用
- ◆特定テーマの内部での検討
例) M&Sの積極的利用
 - －小児用量の検討
 - －疾患モデルの作成
 - －評価指標の開発、等
- ◆ガイドライン作成への利用



全ての品目の情報を入手できる審査当局だからできることも

審査・相談、GL作成による開発効率化への貢献
ドライラボでのさらなる分析

臨床データソースに関する国際的な動向 ～ US-FDA ～

N Engl J Med; **375**: 2293-2297 (2016)

SOUNDING BOARD

Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us?

Rachel E. Sherman, M.D., M.P.H., Steven A. Anderson, Ph.D., M.P.P.,
Gerald J. Dal Pan, M.D., M.H.S., Gerry W. Gray, Ph.D., Thomas Gross, M.D., M.P.H.,
Nina L. Hunter, Ph.D., Lisa LaVange, Ph.D., Danica Marinac-Dabic, M.D., Ph.D.,
Peter W. Marks, M.D., Ph.D., Melissa A. Robb, B.S.N., M.S., Jeffrey Shuren, M.D., J.D.,
Robert Temple, M.D., Janet Woodcock, M.D., Lilly Q. Yue, Ph.D., and Robert M. Califf, M.D.

- Real-World Evidence: 典型的な臨床試験の枠組み以外のソース（電子診療情報、レセプトデータ、疾患レジストリ 等）から得られる保健医療のデータ
- 典型的な臨床試験で得にくい臨床現場における実使用に関する情報を、効果的かつ安価に補完できる可能性
 - 計画的介入、ランダム化も共存し得る
- 安易な使用は不正確あるいは信頼性が低い結論につながる恐れ
 - データが生成される手法や枠組み、サーベイランスや研究の方法
- FDAは、今後、市販前及び市販後の規制要件に基づく安全性及び有効性の評価へのreal world data活用について、関係者の意見を広く聞きガイダンス案を作成

Contains Nonbinding Recommendations

Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices

Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on August 31, 2017.

The draft of this document was issued on July 27, 2016

For questions about this document regarding CDRH-regulated devices, contact the Office of Surveillance and Biometrics (OSB) at 301-796-5997 or CDRHClinicalEvidence@fda.hhs.gov. For questions about this document regarding CBER-regulated devices, contact the Office of Communication, Outreach, and Development (OCOD) at 1-800-835-4709 or 240-402-8010.

臨床データソースに関する国際的な動向 ～ 欧州 ～

欧州10カ国で構成されるタスクフォース

- ビッグデータのソースや特性の特定
- ビッグデータ活用にあたっての規制上の対応事項の特定
- 審査等でのビッグデータ活用の際に必要な能力開発のためのロードマップ作成



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

[European Medicines Agency - Science, medicines, health](#)

Use of big data to improve human and animal health

23/03/2017

Use of big data to improve human and animal health

Task force to establish roadmap and recommendations for use of big data in assessment of medicines

Together with the heads of the national competent authorities in the European Economic Area (EEA), known as [Heads of Medicines Agencies](#)²⁷ (HMA), the European Medicines Agency (EMA) has established a new [task force](#) to explore how medicines regulators in the EEA can use big data to support research, innovation and robust medicines development in order to benefit human and animal health.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/03/WC500224262.pdf

臨床データソースに関する国際的な動向 ～ ICH ～

<http://www.ich.org/products/gcp-renovation.html>

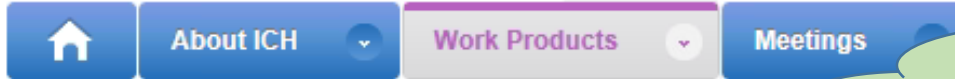


ICH: 医薬品規制調和国際会議

医薬品規制に関する品質(Q)、安全性(S)、有効性(E)、複合領域(M)の各ガイドラインを科学的・技術的観点から作成

ICH E8:「臨床試験の一般指針」

ICH E6:「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」



改定の背景には、臨床試験以外のリアルワールドデータ等への対応も

GCP Renovation / Work Products / 🏠

ICH Reflection on "GCP Renovation": Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6

ICH is inviting public review and comment on a reflection paper on Good Clinical Practice (GCP) "Renovation", which contains the ICH proposal for further modernization of the ICH Guidelines related to clinical trial design, planning, management, and conduct. The scope of the proposed renovation includes the current E8 General Considerations for Clinical Trials and further modernization of the E6 Guideline for Good Clinical Practice, which includes the following:

3. Proposed Annex 3: Non-Traditional Trial Designs. This annex would include designs other than RCTs and may include observational studies, patient registries, and other non-traditional trial designs that rely heavily on alternative data sources (e.g., EHRs, claims data, etc.). . . .

本日の内容

1. リアルワールドエビデンス活用に向けた国際動向
2. 国内での患者レジストリデータと医療情報の活用

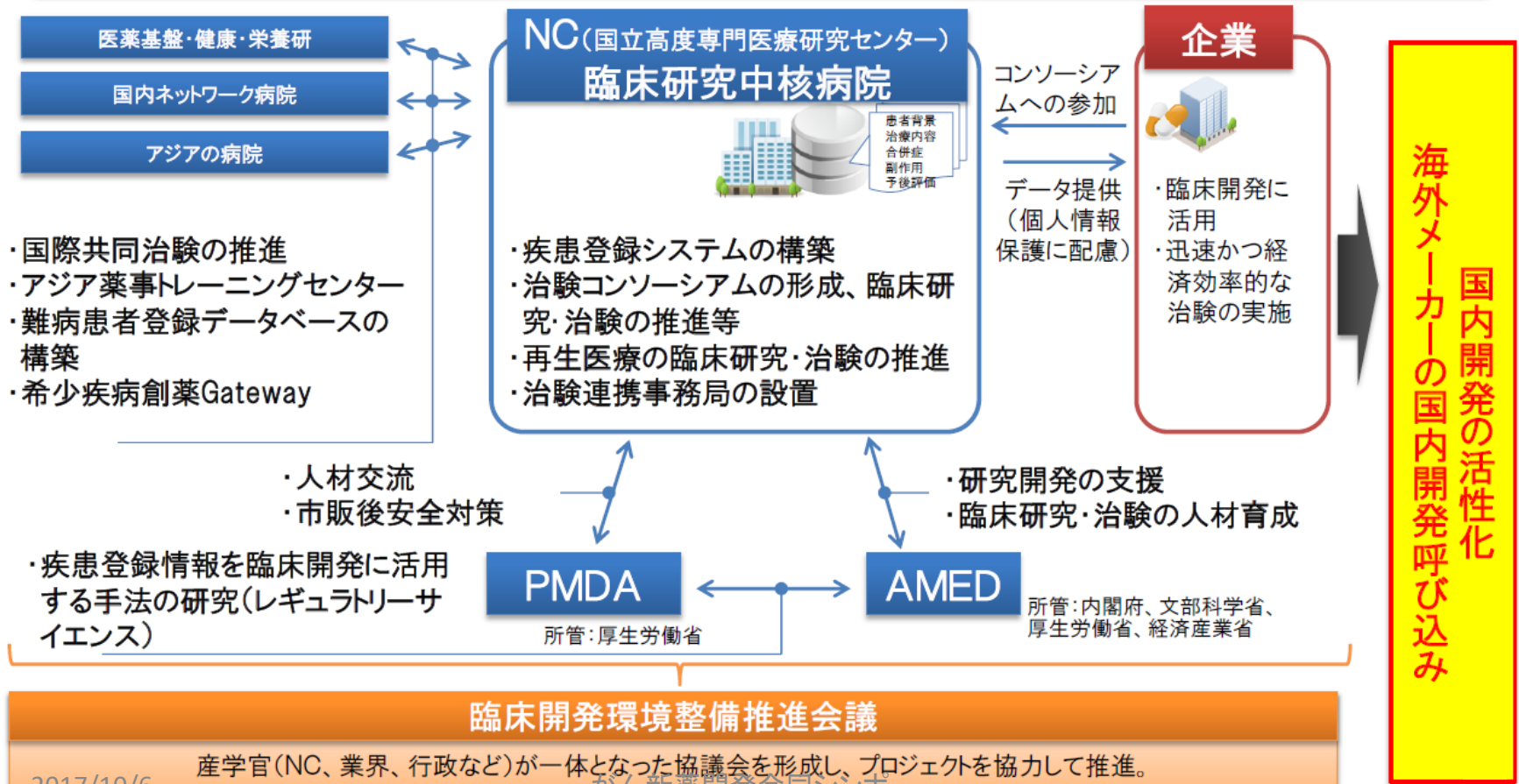
クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築 (疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備)

【課題・背景】

- ・医薬品等の開発費用は、世界的に高騰し、特に我が国は諸外国と比べて開発コストが高い。
- ・近年、海外では疾患登録情報を活用した新たな臨床開発手法が注目を集めている。

【施策の概要】

- ・レギュラトリーサイエンスに基づき疾患登録情報を用いて効率的な治験が実施できる環境を整備することにより、国内外のメーカーによる国内臨床開発を加速し、新薬の早期開発により国民の健康寿命を延伸する。
- ・また、日本発製品のアジア地域への国際展開を支援する。



疾患登録システム（レジストリ）の医薬品等の開発への利用

H27年度厚生労働科学特別研究事業（武田班）報告書より一部改変

- ✓ 市場調査
- ✓ 治験実施可能性の調査
- ✓ 治験への患者リクルート
- ✓ 治験計画の作成

従来の多くの
レジストリ

- ✓ 治験等の対照群としての活用
 - 承認申請時の評価資料
- ✓ 製造販売後調査・安全対策への活用
 - 再審査（製造販売後情報の評価）申請時の評価資料

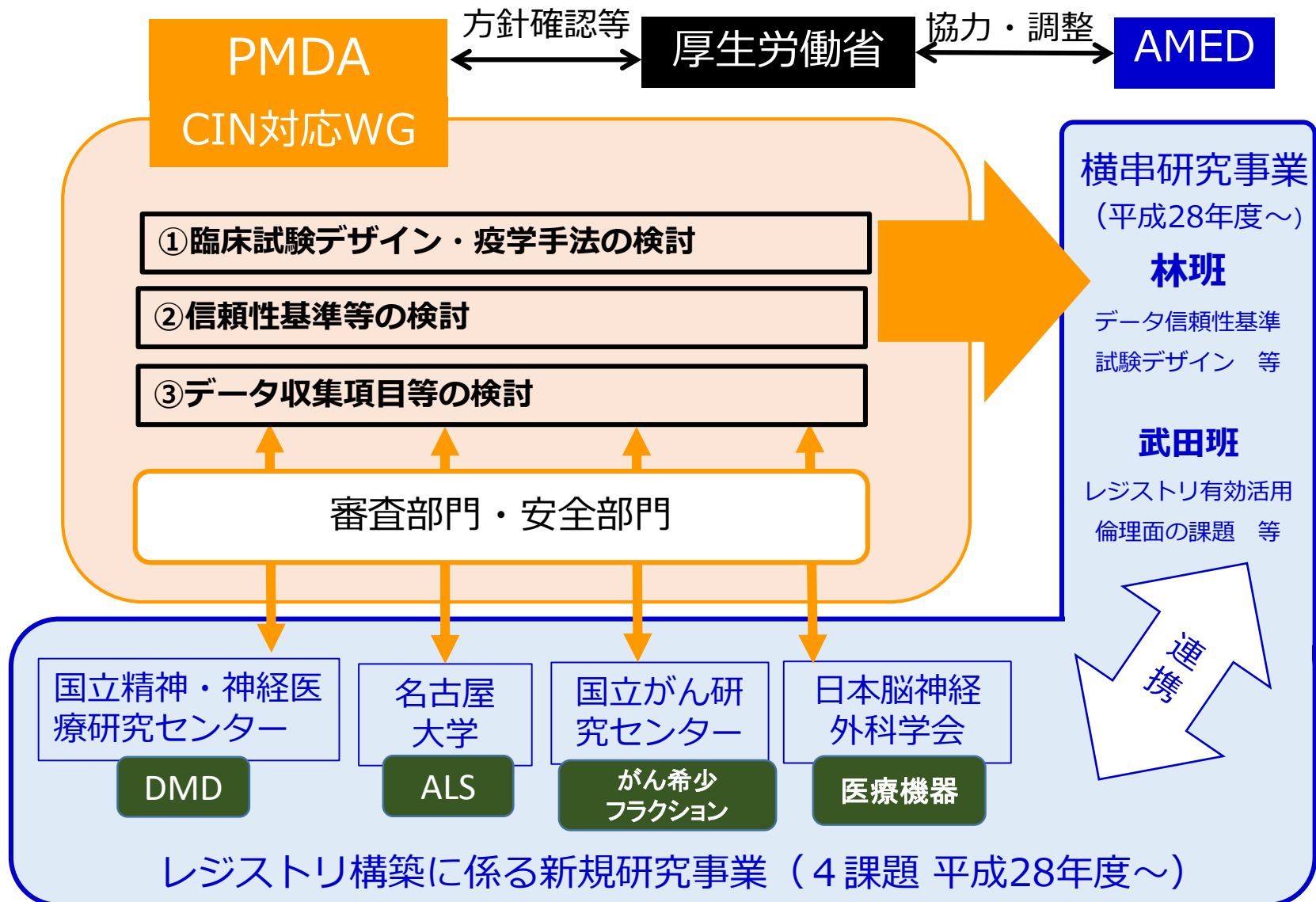
通常の治験実施が
困難な領域 等

CINにおいて新たに
目指すレジストリ

医薬品・医療機器等の開発費高騰
アンメットニーズへの対応

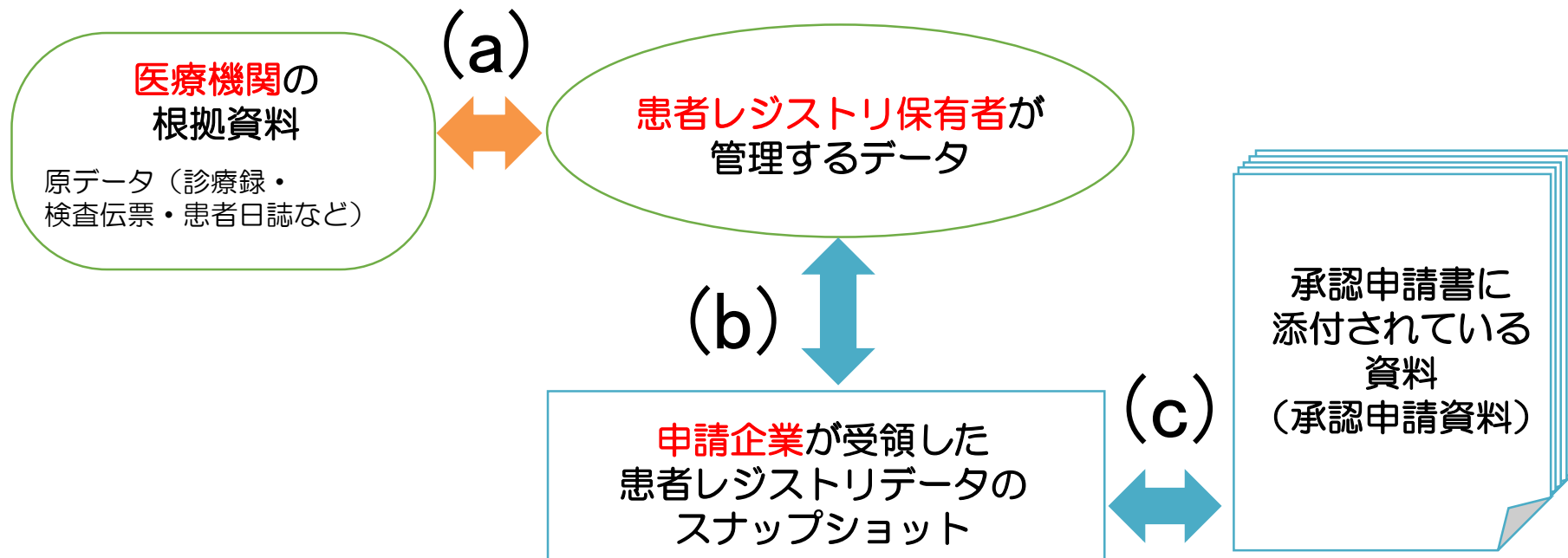
医薬品・医療機器等の開発や製造販売後の
情報収集へのさらなる活用が期待されている

CIN関連のAMED事業検討体制



データの信頼性の考え方

患者レジストリ活用方法と信頼性の確認プロセスの関係



- (a) 患者レジストリの設計・運用に関する事項
(医療機関と患者レジストリ保有者との関係)
- (b) 承認申請資料等に提示される情報がその利用目的に照らして十分な水準で信頼性が担保されているものと判断するために必要となる事項
(患者レジストリ保有者と申請者との関係)
- (c) 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
(申請者と承認申請資料等との関係)

患者レジストリの目的・活用法別の対応事項(案)

目的	活用方法	医療機関～レジストリ保有者	レジストリ保有者～申請者(企業)	申請者～薬事申請資料
薬事以外	市場調査 治験実施可能性調査 試験計画作成 候補患者リクルート	医療機関とレジストリ保有者の間で取り決め	レジストリ保有者と企業の間で取り決め	—
薬事利用	希少疾患等、通常の治験実施が困難な領域の治験等の対照群	GCPに準じた医療機関の原データと一貫性を確認 (困難な場合は理由を説明)	申請者による直接確認	適合性調査
	製造販売後調査	医療機関の原データが適切に登録される設計・運用体制となっていることの確認 (例えば、定期的な原データとの一貫性確認等。困難な場合は理由を説明)	申請者による直接確認	適合性調査

H28年度AMED研究事業 患者レジストリデータを用い研究開発の効率化を目指すRS研究(林班 柴田分担班)より 一部改変

患者レジストリデータの信頼性確保のために (1)

承認申請資料等に提示される情報が、その目的に合致するものであることを担保するために必要な事項

1. 患者レジストリの体制等

- 監査や資料の閲覧等について申請者と取り決める
- 患者レジストリが適正かつ円滑に運営・管理されていることを申請者が確認できるような体制・手順の整備

2. 患者レジストリの管理

- 当該システムのER/ES指針への準拠（求められるレベルは使用目的による）
- 遡って診療録等の原資料が確認可能な形で患者レジストリを運営・管理する場合、施設における対応表を作成して適切に保管

患者レジストリデータの信頼性確保のために (2)

3. 品質の保証

- 申請者に提供するデータや資料等について、予め定めた品質保証体制の規定に従い品質を保証する

4. 記録の保存

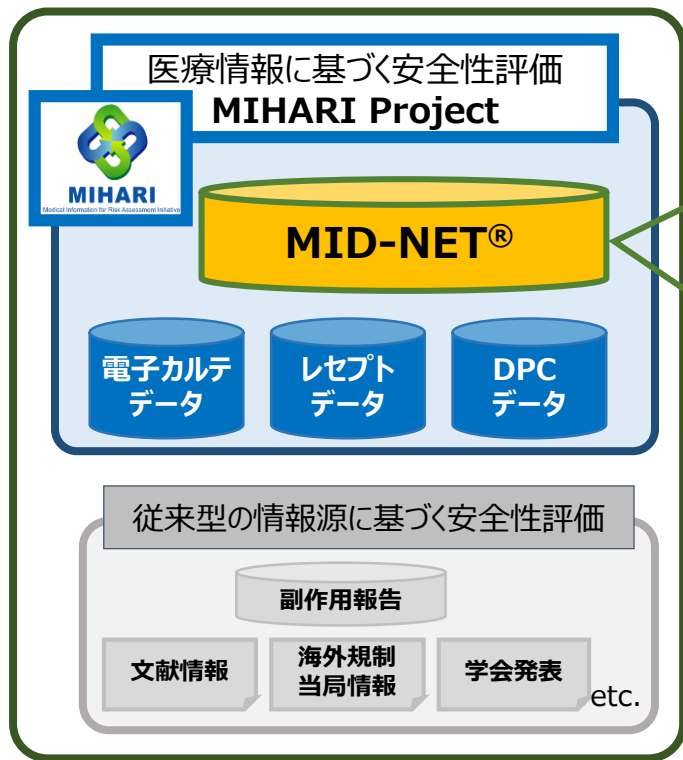
- 申請資料等に用いるため、データの信頼性が適切に担保されていることを示す記録の保存方法および保存期間について、申請者と取り決めを行う

5. 申請者との契約

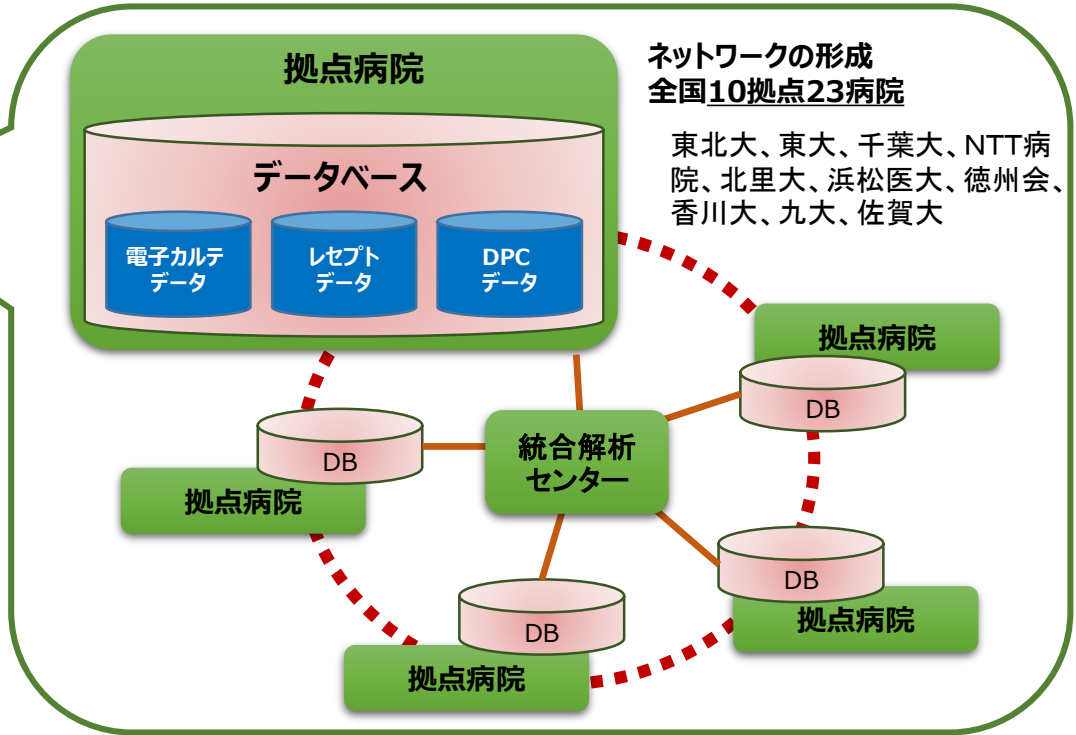
- 再審査申請に利用する場合には、患者レジストリ保有者と申請者との間でGPSP契約を締結する
- 申請者に渡す資料の範囲を事前に取り決めておく

医療情報データベース (MID-NET[®]) の概略

- ◆ 電子カルテ等の医療情報を大規模に収集・解析を行う**医療情報データベース (MID-NET)** をPMDAに構築。
- ◆ ビッグデータの活用により、**医薬品等の安全対策の高度化を推進**
- ◆ 平成30年度よりMID-NETの本格運用開始 (**行政・製薬企業・アカデミアによる利活用**)



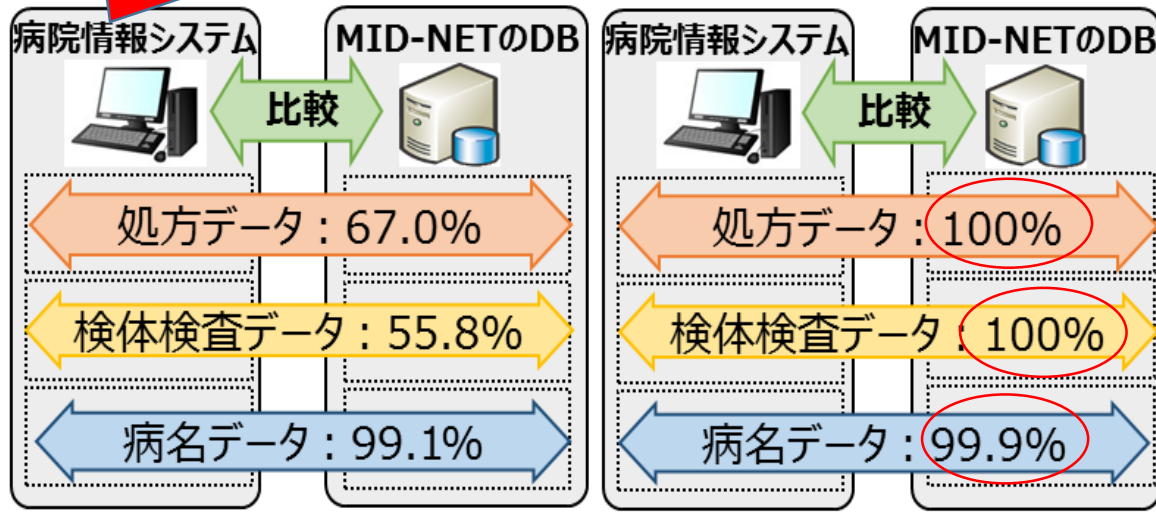
大規模リアルタイム医療情報データベース



真の標準化が必要！

品質調査

＜品質管理後＞

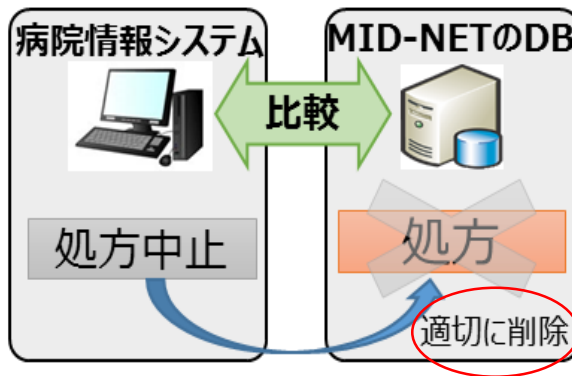


拠点毎に調査し、全体での統一が図られるように、標準化プログラムの修正等を実施。

Quality Management
 の考え方を導入。質を保証する活動を継続実施。高い信頼性が検証されている日本で最も先進的なデータベース

②リアルタイムデータの品質管理調査

リアルタイムに送信されるデータは日々、更新されるため、更新状況を適切にMID-NETへ反映させる必要がある。現在、リアルタイムデータの品質管理調査を実施中



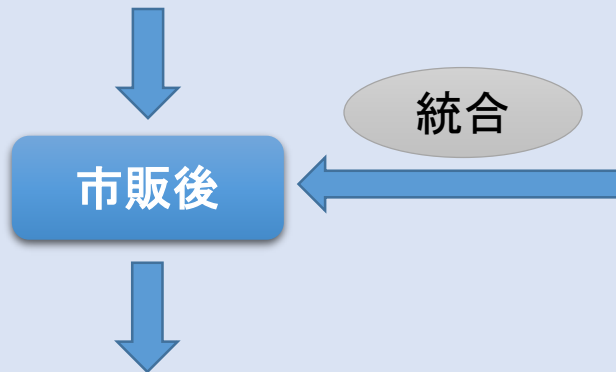
品質管理の記録
 システムバリデーションの結果としても保存。

「医療情報活用における信頼性の考え方」 に関する検討

市販後の電子診療情報活用

(MID-NET、レセプト、DPC、電子カルテ等)

<業界・PMDAのプロジェクトチーム>



○ 製造販売後データベース調査における信頼性確保に関する留意点(通知)

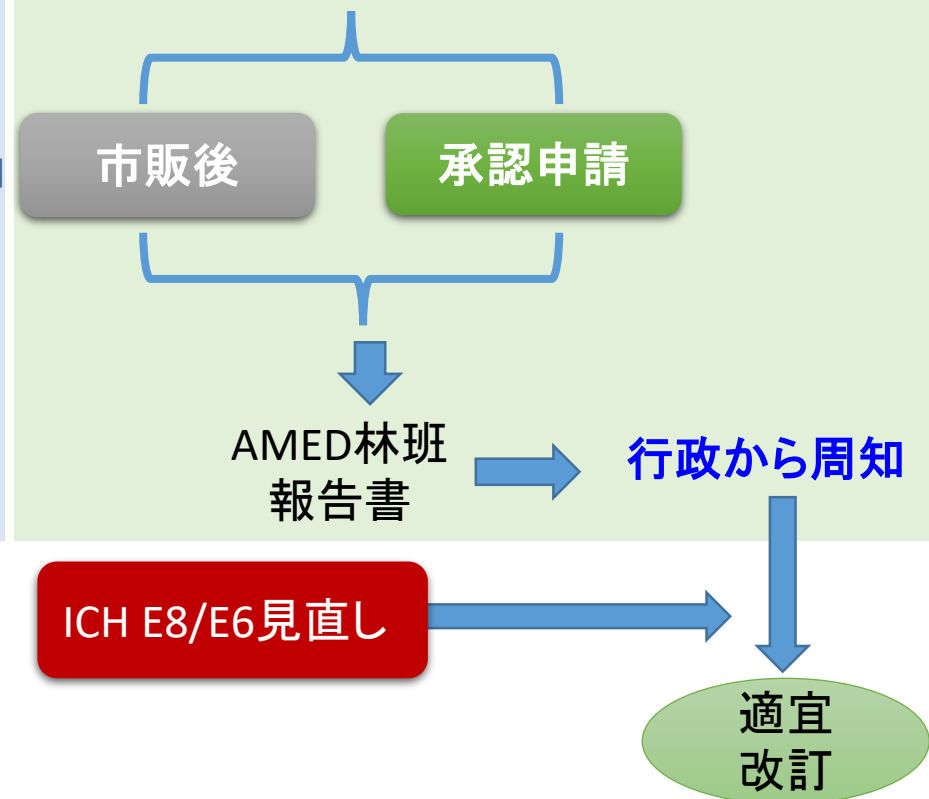
○GPSP省令改正

(パブコメ:H29/8/11~9/11、9/21~10/4)

→ まもなく公布、その後、施行予定

承認申請資料等への レジストリの活用(CIN)

<林班 ↔ PMDA/MHLW>



Thank you for your attention!



PMDA HP: <http://www.pmda.go.jp/>
鹿野真弓: shikano-mayumi@pmda.go.jp

