

AMED令和元年度医薬品等規制調和・評価研究事業 「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率 化に係るレギュラトリーサイエンス研究」班 進捗状況報告

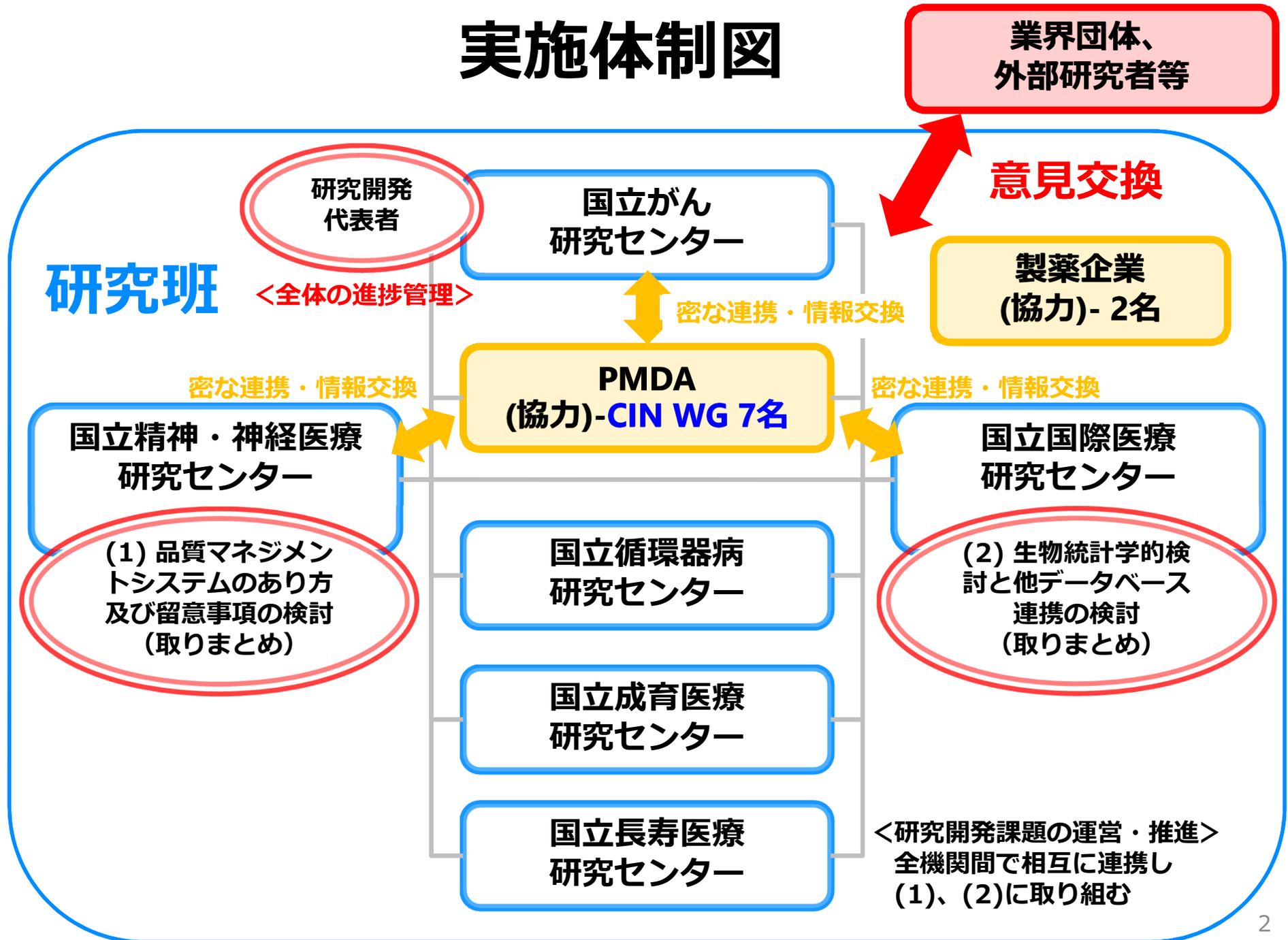
国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部
柴田大朗

-研究者所属機関-

国立がん研究センター、国立精神・神経医療研究センター、
国立国際医療研究センター、国立成育医療研究センター、
国立循環器病研究センター、国立長寿医療研究センター

令和2年3月27日

実施体制図



取り組む課題

- **(1)品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討**
 - 患者レジストリデータの**信頼性担保をQMSの観点から実現**するために、必要な文献等を整理すると共に臨床研究の計画・実施・管理の現場の経験を踏まえ、QMS構築に必要な**論点整理を行い、留意事項を提示**することを旨とする
 - SOPや規定類等の構成案を作成**
- **(2)生物統計学的検討と他データベース連携の検討**
 - **多様なデータソースの活用方法や適用しうる統計学的方法論の整理、複数のデータソース間の連携**について文献・情報の調査・整理を行い、その上で活用の実務が円滑に進むよう**考え方の提示**を旨とする
 - 考え方を整理した文書の構成案・概要を作成済**

令和元年度 研究班の活動概要

- **2019/7/26 全体班会議（第1回）**
 - 研究班の目的・全体計画、フリーディスカッション
- **11/22 STAT小班（第1回）**
 - 統計的事項に関する討論と論点抽出
- **12/26 QMS小班（第1回）**
 - QMSの観点で取りまとめるべき事項の討論
- **12/26 STAT小班（第2回）**
 - 各NCでの取り組み状況報告＋骨子案の策定
- **2020/1/31 QMS小班（第2回）**
 - 取りまとめ文書の骨子提示・討議
- **1/31 全体班会議（第2回）**
 - 各小班的進捗状況の報告、米国動向の報告、Regulatory gradeのモニタリング方法私案紹介

※その他、小班のためのWG会議を開催

「品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討」文書の章立て（案）

AMED・薬田班（QMS 小班）「取りまとめ文書」 骨子・章立て（案）

成果物タイトル：

「患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理について」

骨子・章立て：

1. はじめに
2. 本提案の目的、背景
3. 適用対象
4. 患者レジストリ構築・運営の目的、背景（アカデミアの視点）
5. 患者レジストリデータの医薬品等承認申請資料等としての利活用を取り巻く環境
 - 5.1 国内の状況：
 - 5.1.1 CIN
 - 5.1.2 規制当局（PMDA）：PMDA ガイダンス
 - 5.2 海外の状況：
 - 5.2.1 海外規制当局（FDA ガイダンス案、EMA）
 - 5.2.2 医療機器分野：IMDRF Registry working group（registry guidance 7つの基準）
 - 5.2.3 医薬品分野（あれば）
 - 5.2.4 再生医療等製品分野（あれば）
 - 5.3 GCP renovation
6. 患者レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理について
 - 6.1 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）
 - 6.1.1 レジストリ構築研究に係る研究計画書
 - 6.1.2 有効性評価尺度に係る評価者教育訓練、評価者認定
 - 6.1.3 レジストリ保有者が備える手順書・規定類の例

QMS 小班「取りまとめ文書」別紙

レジストリの設計、運用に関する事項（レジストリ保有者が備える手順書等の例）と、代替 SOP 等規定類の例

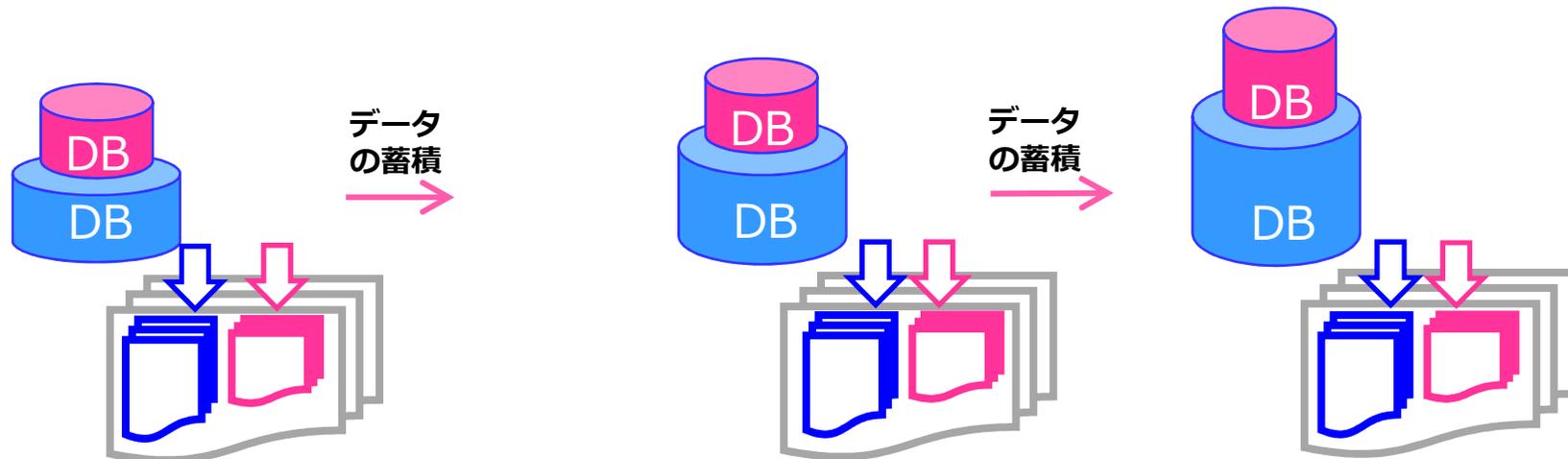
番号	レジストリの設計、運用に関する事項	代替 SOP 等規定類の例
1	構築・管理に関する規程	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築研究の研究計画書
2	*患者レジストリにデータを入力するための基準・手順	レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程
3	データクリーニングに関する基準・手順	レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）
4	コード化に関する基準・手順	レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータ利活用の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）
5	セキュリティに関する規程・手順	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程
6	データバックアップ及びリカバリーに関する規程・手順	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータセンターの規程、レジストリデータベース（EDC）の要件定義書
7	情報源から収集した医療データの品質管理に関する規程	レジストリ保有者（学会、研究会等）の運営規約、レジストリ構築研究の研究代表者所属機関/データセンターの規程、レジストリ構築研究の研究計画書/モニタリング手順書・計画書/データマネジメント手順書・計画書（DMP）、レジストリデータベース

「生物統計学的検討と他データベースの連携に関する検討」章立て及び抄録作成（10p）

<p>1. 背景と目的 (NCGM)</p> <p>2. 承認申請時における RWD の利活用</p> <p>2.1. 事前規定 (NCGM)</p> <p>2.1.1. RWD を用いた臨床研究での事前規定の重要性</p> <p>2.1.2. 事前規定を検討する項目</p> <p>2.2. 外部対照に RWD を活用した単群臨床試験</p> <p>2.2.1. Study design に関する留意事項 (NCVC)</p> <p>2.2.1.1. RWD を活用する非ランダム化臨床試験が検討される</p> <p>2.2.1.2. 統計的観点により懸念される影響と試験デザインにおける留意点</p> <p>2.2.1.3. 例示と実用上の課題</p> <p>2.2.2. 統計的手法に関する留意事項 (NCNP)</p> <p>2.2.2.1. RWD を利活用して有効性および安全性を評価する統計的手法</p> <p>2.2.2.2. 代表的な交絡調整法</p> <p>2.2.2.3. ベイズ流の手法</p> <p>2.2.2.4. 適用する手法の妥当性評価法</p> <p>2.2.3. 報告に関する留意事項 (NCC)</p> <p>2.2.3.1. RWD を外部対照として利活用する場面における統一フォーマットの必要性</p> <p>2.2.3.2. 統一フォーマット案</p> <p>2.2.3.3. CONSROT をベースとした案</p> <p>2.2.3.4. 承認申請資料における報告について</p> <p>2.3. Hybrid control に RWD を用いたランダム化臨床試験 (NCC)</p> <p>2.4. ランダム化臨床試験における RWD の活用 (NCCHD)</p> <p>2.2.1. はじめに</p> <p>2.2.2. Pragmatic trial と Registry-based randomized controlled trial</p> <p>2.2.3. Registry-based randomized controlled trial の事例</p> <p>2.2.4. Registry-based randomized controlled trial の実施及び解釈の留意点</p> <p>3. 具体事例</p> <p>4.1. SCRUM JAPAN (NCC)</p> <p>4.2. Remudy (未定)</p> <p>4. RWD を用いた探索的な検討</p> <p>5. レジストリーデータと他データベースの連携</p> <p>5.1. 各 NC における他データベース連携の実例 (NCCHD, NCGG)</p> <p>5.2. 世界における取り組み例 (NCGM)</p> <p>5.3. 他データベースとの連携における課題</p> <p>6. ソフトウェア</p>	<p>AMED 策定 章立ておよび抄録案 ver0.1 (2020/1/31)</p> <p>本節では、臨床研究の外部対照および事前規定を目的として活用される臨床試験のうち、ランダム化を促進できない、または促進することができない場合に、RWD を活用する際の試験デザインに関する留意事項を論ずる。具体的には、たとえ単一試験において RWD を外部対照として活用するに際して、RWD を用いたランダム化比較試験を補完し、または代替することによって試験の質を向上し、統計的観点により懸念される影響を軽減し、また試験結果をより正確に評価することを目的とする。また、RWD を用いたランダム化比較試験において、ランダム化比較試験に代わるデザイン等とは異なる留意事項が提示され、留意点のある結果が得られる可能性がある。このような留意事項を整理し、本節でとり扱う試験における代替デザイン（仮想的なランダム化比較試験）と RWD を活用するランダム化比較試験の両方に対する試験デザインの留意事項を論ずる。また、RWD を用いたランダム化比較試験において、ランダム化比較試験に代わるデザインによる留意事項について、専門家を交えて紹介する。</p> <p>2.3.1.1. RWD を活用する非ランダム化臨床試験が検討される場合</p> <p>2.3.1.2. 統計的観点により懸念される影響と試験デザインにおける留意点</p> <p>2.3.1.3. 例示と実用上の課題</p> <p>2.3.2. 統計的手法に関する留意事項 (NCNP)</p> <p>2.3.2.1. RWD を利活用して有効性および安全性を評価する統計的手法</p> <p>2.3.2.2. 代表的な交絡調整法</p> <p>2.3.2.3. ベイズ流の手法</p> <p>2.3.2.4. 適用する手法の妥当性評価法</p> <p>AMED 策定 章立ておよび抄録案 ver0.1 (2020/1/31)</p> <p>2. RWD を利活用して有効性を評価する際の生物統計学的検討</p> <p>2.1. 事前規定 (NCGM)</p> <p>2.1.1. 事前規定の重要性</p> <p>2.1.2. 事前規定を検討する項目</p> <p>2.1.3. 例示と実用上の課題</p> <p>2.2. 外部対照に RWD を活用した単群臨床試験</p> <p>2.2.1. Study design に関する留意事項 (NCVC)</p> <p>2.2.1.1. RWD を活用する非ランダム化臨床試験が検討される</p> <p>2.2.1.2. 統計的観点により懸念される影響と試験デザインにおける留意点</p> <p>2.2.1.3. 例示と実用上の課題</p> <p>2.2.2. 統計的手法に関する留意事項 (NCNP)</p> <p>2.2.2.1. RWD を利活用して有効性および安全性を評価する統計的手法</p> <p>2.2.2.2. 代表的な交絡調整法</p> <p>2.2.2.3. ベイズ流の手法</p> <p>2.2.2.4. 適用する手法の妥当性評価法</p> <p>2.2.3. 報告に関する留意事項 (NCC)</p> <p>2.2.3.1. RWD を外部対照として利活用する場面における統一フォーマットの必要性</p> <p>2.2.3.2. 統一フォーマット案</p> <p>2.2.3.3. CONSROT をベースとした案</p> <p>2.2.3.4. 承認申請資料における報告について</p> <p>2.3. Hybrid control に RWD を用いたランダム化臨床試験 (NCC)</p> <p>2.3.1. はじめに</p> <p>2.3.2. Pragmatic trial と Registry-based randomized controlled trial</p> <p>2.3.3. Registry-based randomized controlled trial の事例</p> <p>2.3.4. Registry-based randomized controlled trial の実施及び解釈の留意点</p> <p>2.4. ランダム化臨床試験における RWD の活用 (NCCHD)</p> <p>2.4.1. はじめに</p> <p>2.4.2. Pragmatic trial と Registry-based randomized controlled trial</p> <p>2.4.3. Registry-based randomized controlled trial の事例</p> <p>2.4.4. Registry-based randomized controlled trial の実施及び解釈の留意点</p> <p>2.5. 具体事例</p> <p>2.5.1. SCRUM JAPAN (NCC)</p> <p>2.5.2. Remudy (未定)</p> <p>2.5.3. RWD を用いた探索的な検討</p> <p>2.5.4. レジストリーデータと他データベースの連携</p> <p>2.5.5. 各 NC における他データベース連携の実例 (NCCHD, NCGG)</p> <p>2.5.6. 世界における取り組み例 (NCGM)</p> <p>2.5.7. 他データベースとの連携における課題</p> <p>2.6. ソフトウェア</p>	<p>AMED 策定 章立ておよび抄録案 ver0.1 (2020/1/31)</p> <p>2.3.2.3. ベイズ流の手法</p> <p>2.3.2.4. 適用する手法の妥当性評価法</p> <p>2.4. Hybrid control (NCC)</p> <p>2.4.1. はじめに</p> <p>2.4.2. Pragmatic trial と Registry-based randomized controlled trial</p> <p>2.4.3. Registry-based randomized controlled trial の事例</p> <p>2.4.4. Registry-based randomized controlled trial の実施及び解釈の留意点</p> <p>2.5. 具体事例</p> <p>2.5.1. SCRUM JAPAN (NCC)</p> <p>2.5.2. Remudy (未定)</p> <p>2.5.3. RWD を用いた探索的な検討</p> <p>2.5.4. レジストリーデータと他データベースの連携</p> <p>2.5.5. 各 NC における他データベース連携の実例 (NCCHD, NCGG)</p> <p>2.5.6. 世界における取り組み例 (NCGM)</p> <p>2.5.7. 他データベースとの連携における課題</p> <p>2.6. ソフトウェア</p>
---	---	---

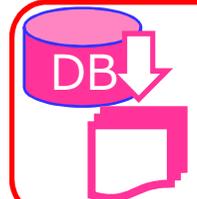
Pre-determined monitoring (事前規定型モニタリング)

活用目的・方法をレジストリ活用時に決定し、DBをregulatory gradeと非regulatory gradeに分けてモニタリング方法を定める



<ルーティンモニタリング>

- 研究として必要十分なレベルだが非regulatory gradeのモニタリング及びその結果のフィードバックによるデータの質の作り込みの枠組みをレジストリ立ち上げ時から実施



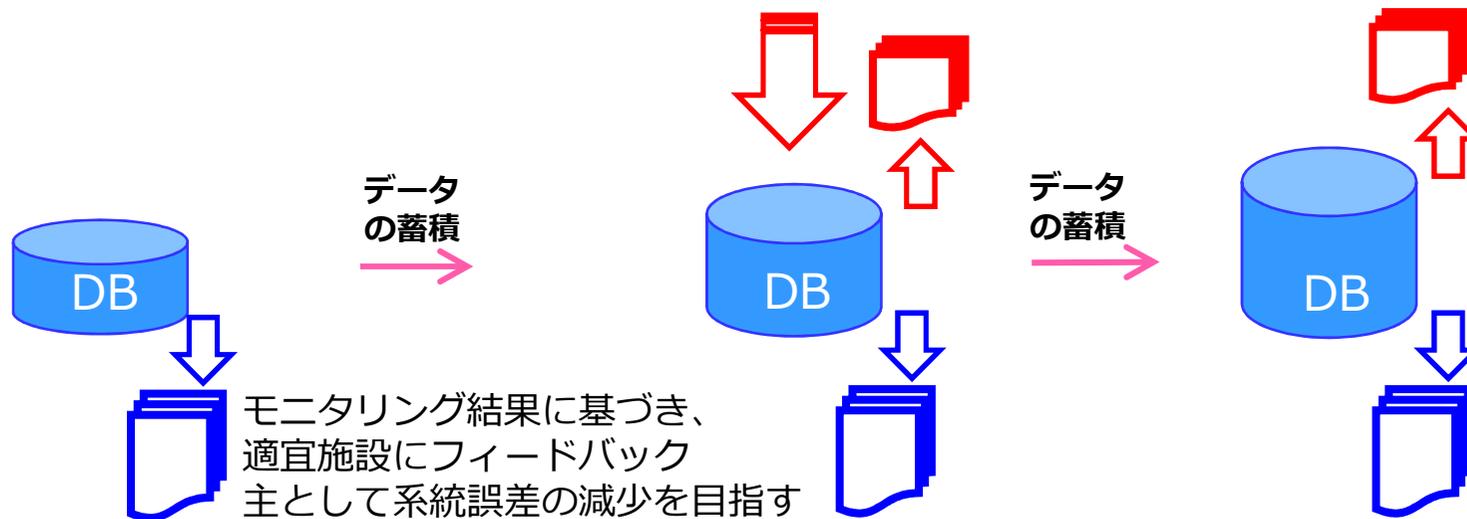
<レギュラトリーグレードモニタリング>

- 薬事目的の利活用を想定している集団・変数に対し、想定される利活用方法（解析方法等を含む）を前提としたintensiveなモニタリングをレジストリ立ち上げ時から実施

Adaptable monitoring (適応型モニタリング)

(私案)

活用目的・方法の決定 (利活用プロジェクト毎)



<ルーティンモニタリング>

- 研究として必要十分なレベルで、主として系統的バイアス等の混入を適時確認する最低限のモニタリング及びその結果のフィードバックによるデータの質の作り込みの枠組みを立ち上げ時に設ける
- 「**プロセス管理のための品質目標**」を設定してデータを監視しつつ、適時フィードバックを行う



<Add-onのレギュラトリーグレードモニタリング (利活用プロジェクト毎) >

- データの活用目的・活用方法が決まった段階で「**最終成果物の品質目標**」を設定し上乗せのモニタリングを実施 (複数のアドオンモニタリングが実施される)

薬事目的活用のジレンマと提案（私案）の補足

- **レジストリ立ち上げ時には具体的な利活用目的・方法は定まらないために事前規定型の実装が困難**
 - 具体的な利活用目的・方法（利活用する集団、変数、活用時の研究デザイン、解析方法等）抜きには、設定する品質目標（例えば品質許容限界）の承認審査時への影響が議論出来ない
 - そもそも規制当局にとっての“Regulatory grade”の意味が不明瞭
→100点満点の回答が無い状況であることを前提として認め、関係者間で意見をすり合わせつつ手探りで漸進していく状況
- **ルーティンモニタリングとadd-onのレギュラトリーグレードモニタリングの切り分けの例**
 - **ルーティンモニタリング**：低サンプリング率で、例えばDB上の奏効例の一部のみ抽出し確認。プロセス管理のための品質目標から大きな乖離がある場合は原因の確認と対策の検討並びに、フィードバックを行う。
 - **Add-onのモニタリング**：ある集団を対象に例えば奏効割合を算出することが決まったら、その時点でDB上の奏効・非奏効を問わず、相対的に高いサンプリング率で抽出し確認。

議論すべき事項の提案（私案）

- “Regulatory grade”の意味の分析をしては？
 - ここでは仮に「Regulatorの意思決定の誤りを一定以下にコントロール出来るデータ」と定義する
 - こう仮に定義すると意思決定の誤りを、**第一種の過誤、第二種の過誤、有効と判断した薬が実は無効であったという過誤、無効と判断した薬が実は有効であったという過誤等**、定量化して議論できる
- データセットの品質を表す指標の選び方を再考しては？
 - 漠然とした「エラー割合」による要約ではなく、代わりに、**感度・特異度・陽性的中度・陰性的中度等（これらに限らない）の指標を組み合わせ、データセットの特性**を示しては？
 - **データそのもの**を評価対象にするのではなく、**データを処理するfunctionの性質**を評価対象にするという視点を導入しては？
- モニタリング方法の「事前規定」に拘らない方が良いのでは？
 - 具体的な利活用方法・目的が決まらなければ、どのような品質を目指すべきかは決まらない
 - 利活用方法・目的が事前に決まる介入研究の常識を適用出来ない
 - 加えて、現時点で治験でも品質許容限界に対する規制当局の見解が明確になっていない（RWDでは尚更の品質に関わる事前規定は困難）

まとめ

- **本研究班では以下の観点から患者レジストリの薬事目的での活用を後押しするための方策と文書化等による公表を検討中**
 - (1)品質マネジメントシステムのあり方及び留意事項の検討
 - (2)生物統計学的検討と他データベース連携の検討
- **患者レジストリの全てが薬事目的で計画・運営される訳では無いことは誤解の無いようにすべき**
 - ICH E8やE6の書きぶりが変わっても、全ての患者レジストリがこれらにカバーされるわけではない
- **疾患レジストリでも適切なfit-for-purposeの品質管理システムの導入が重要である**
 - ただし、“Regulatory-grade”で目指す水準は「データ転記ミスをゼロにすべき」ではなく、例えば「Regulatory decision makingの結果に大きな影響を与えない」という水準なのでは？
- **特に“Regulatory grade”の意味について産官学での議論が必要**
 - 作業仮説的なもので良いので議論のための「たたき台」が必要
 - PMDAからの情報発信に期待