

承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方について（案）

1. 背景と目的

臨床試験は、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の有効性及び安全性に関する科学的エビデンスを構築するための強力な手段であり、製造販売承認を取得するにあたり有効性及び安全性を評価するためには、一般的に必要である。製造販売承認においては、有効性及び安全性の主要な根拠として提出された臨床成績を中心に、提出された資料（評価資料及び参考資料）に基づき、有効性及び安全性が総合的に評価される。製造販売承認のための臨床試験は、有効性及び安全性を示すことに焦点をあてていることから、一般的には注意深く選択された患者集団を対象に、適切な対照群が設定された比較試験として、適切に管理された環境で実施される。また、ランダム化は、被験者の選択的割付によって生じる可能性のあるバイアスを回避するために用いられ、試験治療の使用と効果との因果関係を確立する際の重要な要素が考慮されている。このように厳密な臨床試験を計画することで、対照との比較可能性及びデータの質が担保され、判断に誤りが生じるリスクが低くなる。

一方で、希少疾病のように患者数等の限界から比較試験の実施が困難な場合には、生存率を指標に非対照試験のデータと外部対照として自然歴を検討した観察研究からのデータを比較し、有効性及び安全性の主要な根拠として用いたり、臨床的に重大なイベントの発生を指標に、非対照試験データと当該試験の参加施設で同選択基準を満たした試験治療未使用例のデータと比較して評価することも例外的に行われてきた¹⁾。それでもなお、患者数が極めて少ないために従来より行われてきた治験での開発が困難であるとの理由から、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発がなされない又は開発の優先順位が低くなり、医療上のニーズが十分に満たされない疾患も存在する。そのため、上述したような例外的に行われてきた取組みを明示すること等の臨床開発での活用を行いやすくするための方策が必要とされる状況にある。

他方で、製造販売承認のための臨床試験は実際の医療環境と必ずしも同様な状況で行われるわけではない。臨床試験では有効性又は安全性の評価のために対象患者を限定せざるを得ないことにより、承認時における有効性及び安全性に関する情報が限定される一方、実臨床下では多様な患者に投与される。

そのため、医薬品及び医療機器の開発において、現在、以下のような実際の医療環境下で取得されたデータであるReal World Data（以下「RWD」という。）の利活用を試みる国際的な動きが活発化している。医薬品においては、医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use、以下「ICH」という。）に

37 おいて、試験デザインやデータソースの多様化を踏まえ、2017年1月にGCP
38 RenovationのReflection Paperが公開され²⁾、ICH E8（臨床試験の一般指針）の
39 近代化とそれに続くICH E6（医薬品の臨床試験の実施基準）の改訂が提案されて
40 いる。医療機器においては、国際的な医療機器規制当局フォーラム
41 International Medical Device Regulators Forum（IMDRF）から、レジストリデ
42 ータの利用に関する3つの規制当局向けガイダンス³⁾⁴⁾⁵⁾（基本要件（2016年）、
43 レジストリデータ活用に関する方法論（2017年）、レジストリ評価ツール（2018
44 年））が発行されている。

45 本邦では、これまでに、医薬品・医療機器・再生医療等製品の製造販売後の調
46 査に医療情報データベースを利用した際の再審査／使用成績評価及び再評価の
47 申請書に添付する資料の信頼性の確保、製造販売後の医薬品安全性監視におけ
48 る医療情報データベースの利用に関する基本的考え方、並びに医薬品、医療機器
49 及び再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関す
50 る留意点について、省令、通知等が施行されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

51 RWDの一つであるレジストリデータの活用については、「日本再興戦略」改訂
52 2015（平成27年6月30日閣議決定）において、新たな臨床開発の手法の構築を進
53 むることにより、国内開発を促進するため、疾患登録システムの構築等を行い、
54 疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備をするクリニカル・イノベー
55 ション・ネットワーク（以下「CIN」という。）の構築を進める旨が決定された。
56 それ以降、個々の疾患レジストリの構築やCINの推進にあたり検討すべき事項の
57 整備が進められ、レジストリを活用する産学協同の研究開発等の支援が行われ
58 ている。

59 以上の背景から、国内外を問わずレジストリデータを承認申請等に活用する
60 場合の基本的考え方を示すことを目的に、本基本的考え方を取りまとめた。本通
61 知に示す基本的考え方は、レジストリのみから得られたデータ、レジストリから
62 のデータに他のデータソースからの情報を連結させて補完したデータ等を活用
63 する場合を想定している。

64

65 2. 現状と課題

66 RWDのデータソースには、診療記録のデータ、レセプトデータ、疾患レジスト
67 リのデータ、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の製品に関する製品レジスト
68 リのデータ、その他の健康状態に関連するデータソースからのデータ（家庭内機
69 器やモバイルデバイス等からのデータを含む）が挙げられる。

70 「1. 背景と目的」の項に記載のとおり、製造販売承認のための臨床試験は、
71 通常、有効性及び安全性を示すことに焦点をあて、注意深く選択された患者集団
72 を対象に、適切な対照群が設定された比較試験として適切に管理された環境で

73 実施されデータが取得されるため、実際の医療環境下で取得されるRWDとデータ
74 の質が異なる。一方で、「1.背景と目的」の項に記載のとおり、製造販売承認
75 のための臨床試験は、有効性及び安全性の評価のために対象患者を限定せざる
76 を得ないことにより、有効性及び安全性に関する情報が限定される。そのため、
77 後述する基本的考え方を参照することでRWDを有効性及び安全性を説明するた
78 めのデータソースとして使用可能になれば、例えば一般化可能性の観点からは、
79 有益となる可能性がある。また、患者数が極めて少ない等の理由により開発自体
80 が困難な疾患については、RWDが使用可能となることで開発が促進される可能性
81 がある。

82 しかしながら、RWDを製造販売承認のために用いるためには、幾つかの課題が
83 考えられる。例えば、RWDの多くは医薬品、医療機器及び再生医療等製品の有効
84 性及び／又は安全性の評価に使う目的に最適化されたものではない。また、診療
85 記録のデータ及びレセプトデータは、必ずしも研究目的のために収集や整理が
86 なされたものではない。医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売承認の
87 取得に際して、有効性及び／又は安全性の評価のためにRWDを活用するにあつ
88 ては、収集されたデータの品質についても考慮する必要がある。さらに、観察研
89 究を有効性の説明に用いる際、特に後向きの観察研究を行う場合は、望ましい結
90 果が得られるまで複数回にわたり試験デザインの要素を変えて計画や解析を行
91 うことが可能である。したがって、結果の信頼性を保証するために、試験デザ
92 ンや解析の透明性を示すことが重要である。

93 レジストリは、計画書に基づき評価したい情報を取得することや、手順を規定
94 することで、データの品質を保証し、不十分なデータや欠測データを最小限にす
95 ること、必要であれば追跡情報を集めることが可能であり、医薬品、医療機器及
96 び再生医療等製品の有効性及び／又は安全性の評価に活用の可能性があるデー
97 タソースである。レジストリは、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発に
98 においては、従来、市場調査、臨床試験計画立案、臨床試験への被験者のリクル
99 ト、臨床試験の実施可能性を判断するための調査等、臨床試験の計画段階で主に
100 用いられてきた。また、「1.背景と目的」の項に記載のとおり、希少疾病のよ
101 うに患者数等の限界から比較試験の実施が困難な場合には、自然歴データを用
102 いた評価が承認申請等でも用いられてきた。今後はさらに、本基本的考え方を考
103 慮の上で、レジストリデータを臨床試験の外部対照として用いたり、レジストリ
104 データを臨床成績として用いることで、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の
105 承認申請に活用したり、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後にお
106 ける再審査／使用成績評価申請及び再評価申請等に活用したりすることで、開
107 発が促進されることが期待される。

108

109 3. 適用範囲

110 本基本的考え方は、医薬品、医療機器及び再生医療等製品に関して、主として
111 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づき申
112 請又は届出する事項(承認申請、再審査申請／中間評価の調査申請／使用成績評
113 価申請、再評価申請、条件及び期限付承認後の申請、添付文書改訂等(以下「承
114 認申請等」という。))のための臨床成績に関する資料に、レジストリデータを
115 活用する場合を対象とするものである。製造販売後における活用の際して、有効
116 性の評価をレジストリを用いて説明したい場合には、本基本的考え方を参考と
117 されたい。

118 「1. 背景と目的」の項に記載のとおり、本基本的考え方は主にレジストリデー
119 タを活用する場合を想定しているが、過去に行われた治験のプラセボ群等の
120 データを活用する場合においても、参照可能な部分はあると考えられる。

121 なお、診療記録等のデータを用いて承認申請等のための有効性及び安全性の
122 評価を行う場合においても、本基本的考え方に準じることが可能な部分はある
123 と考えるため、適宜参照した上で、医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」とい
124 う。)が実施する対面助言を活用して事前に相談することが強く推奨される。

125

126 4. 承認申請等にレジストリデータを活用する場合について

127 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の開発において、レジストリデータを活
128 用する場合の活用目的としては、例えば、以下の(1)～(5)のような場合が
129 考えられる。そのうち、申請者(又は試験依頼者／自ら治験を実施する者)が、
130 承認申請等のための臨床成績に関する資料において、有効性及び／又は安全性
131 を説明するためにレジストリデータを活用する場合は、以下の(2)～(5)の
132 場合と考えられる。

133

134 (1) 臨床試験計画時における実施可能性の調査等にレジストリデータを活用
135 従来行われてきたものであるが、疾患レジストリは、市場調査、臨床試験計画
136 立案、臨床試験への被験者のリクルート、臨床試験の実施可能性を判断するた
137 めの調査等、臨床試験の計画段階において、有益である可能性が高い。特に希少な
138 疾病においては、患者の数や疾患の情報を把握するために疾患レジストリデー
139 タは有益である可能性が高い。

140 疾病によっては、遺伝子型や表現型により、重症度や進行速度、異常を呈する
141 臓器や症状が異なる等、各サブタイプの自然歴に差異がある、あるいは自然歴が
142 十分解明されていない場合がある。レジストリデータを活用することで、各サブ
143 タイプの特徴、症状、進行の速度とパターンに関する情報が得られるのであれば、
144 臨床試験における選択・除外基準、治療する疾患の病期、治療期間、データ収集

145 の頻度、評価項目、目標症例数等を決定するのに役立つであろう。

146

147 (2) 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等にお
148 ける有効性及び／又は安全性の評価に活用

149 比較試験において、ランダム化は群間の比較可能性を担保し、それによって試
150 験治療の割り付けにおけるバイアスの可能性を最小限に抑えるために重要な方
151 法である。そのため、基本的にはランダム化比較試験が可能な疾患又は介入にお
152 いて、承認申請のための有効性及び安全性の主要な根拠となる試験としては、エ
153 ビデンスの質を考慮すると、ランダム化比較試験を実施すべきである。

154 しかしながら、患者数が少ない希少疾病や患者数が少ない小児疾病を対象と
155 する場合等のように、対照群を置いたランダム化比較試験が困難である場合が
156 ある。その場合に、レジストリデータを外部対照として活用することで、臨床試
157 験の症例数が少数の場合でも、当該臨床試験に登録された患者背景に合わせた
158 対照群を設定できる可能性が考えられる。また、外部対照として用いる場合の他
159 に、臨床試験を治療群のみで実施する際の有効性の閾値等を設定するにあたり、
160 臨床的意義のある設定根拠の一つとして、レジストリから得られた値を参考に
161 することも、考えられる。その場合に、患者個々のデータに基づき治療の対象と
162 なる患者と患者背景を合わせた集団の治療効果を推計することで閾値がより適
163 切に設定できる可能性が考えられる。しかしながら、比較可能性等の試験デザイ
164 ンの観点並びにデータの完全性、正確性等の観点から、比較試験を実施する場合
165 に比べてデータの質が異なる可能性があることで、有効性及び安全性の評価に
166 影響を及ぼすことも考えられるため、留意が必要である。

167 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等における
168 有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき点については、5
169 及び6の項を参照されたい。

170

171 (3) レジストリを臨床試験の補完又は代わりとして承認申請等における有効
172 性及び／又は安全性の評価に活用

173 レジストリにおいて、評価対象となる医薬品、医療機器及び再生医療等製品が
174 投与／使用されたデータが含まれている場合に、それらのデータを有効性及び
175 /又は安全性の評価に用いることが可能な場合がある。例えば、国内既承認医薬
176 品及び再生医療等製品において、既承認時に提出された臨床試験の組入れが一
177 部の患者層に限られていたため、用法・用量の記載が臨床試験に基づき設定され
178 る又は添付文書において投与対象が制限されたものの、臨床現場では有効性及
179 び安全性に大きな影響がないと考えられ使用されている場合に、適応拡大にか
180 かる開発や添付文書の改訂等に際してレジストリデータを用いて有効性及び／

181 又は安全性を評価する場合が考えられる。また、国内既承認医療機器において、
182 小児・希少疾病や、国民の健康に重大な影響があり、迅速な対応が社会的に要請
183 されている緊急性の高い疾病のため、適応拡大にかかる開発等に際して十分な
184 被験者が確保できず、臨床試験の実施が困難な場合に、臨床試験の代わりにレジ
185 ストリデータを用いて有効性及び／又は安全性を評価する場合が考えられる。
186 さらに、臨床試験で得られたデータに加えてレジストリから得られたデータを
187 利用して、有効性及び／又は安全性を補足的に説明する場合等が挙げられるで
188 あり。レジストリデータを活用することで、一般化可能性が高まる可能性があ
189 る一方、臨床試験を実施する場合に比べて、(2)に述べたように、データの質
190 が異なる可能性があることで、有効性及び／又は安全性の評価に影響を及ぼすこ
191 と等も考えられるため、留意が必要である。

192 レジストリに評価対象となる医薬品、医療機器及び再生医療等製品のデー
193 タが含まれるときに、レジストリを臨床試験の補完又は代わりとして承認申請等
194 における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき点につい
195 ては、5及び7の項を参照されたい。

196

197 (4) 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、並びに条件及び期限付承認を
198 受けた再生医療等製品における評価にレジストリデータを活用

199 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、条件及び期限付承認を受けた再
200 生医療等製品において、有効性及び／又は安全性の評価にレジストリデータを
201 活用する場合に、例えば、以下のような活用方法が考えられる。レジストリ内で
202 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の使用例と非使用例とを比較して有効性
203 及び／又は安全性を説明する場合、若しくは臨床上客観的な転帰(例えば、全死
204 亡、腫瘍サイズ)のように、試験治療を知っていても評価に対する影響がほとん
205 どない転帰を利用して、レジストリデータより有効性及び／又は安全性を説明
206 する場合等が考えられる。

207 条件付き承認を受けた医薬品及び医療機器、条件及び期限付承認を受けた再
208 生医療等製品において、有効性及び／又は安全性の評価に活用する際に考慮す
209 べき点については、5～7の項を参照されたい。

210

211 (5) 製造販売後における有効性及び／又は安全性の評価にレジストリデー
212 タを活用

213 製造販売後の有効性及び／又は安全性の評価にレジストリデータを活用する
214 場合、活用方法として、例えば、実臨床下において疾患レジストリ内で医薬品、
215 医療機器及び再生医療等製品の使用例と非使用例とを比較して有効性及び／又
216 は安全性を説明する場合や、製品レジストリにおいて医薬品、医療機器及び再生

217 医療等製品の有効性及び／又は安全性を説明すること等が考えられるであろう。
218 なお、承認条件として付されている全症例を対象とした使用成績調査において、
219 検討事項のすべての評価をレジストリを用いて行うことを考える場合には、当
220 該レジストリに当該医薬品・医療機器・再生医療等製品が使用された全症例が登
221 録されることを説明する必要がある。

222 製造販売後の有効性及び／又は安全性の評価に活用する際に考慮すべき点に
223 ついては、5～7の項を参照されたい。

224

225 5. 一般的に考慮すべき点について

226 承認申請等にレジストリデータを活用する場合に、一般的に考慮すべき点は
227 以下のとおりである。なお、以下の点は全ての状況で必要不可欠な点を示してい
228 るわけでない。

229 また、申請者は、個別品目の承認申請等における有効性及び／又は安全性の説
230 明にレジストリデータを活用する場合、提出資料において、その活用目的、用い
231 たデータソースの限界、データソースにおける制約が結果に与え得る影響を含
232 め、活用方法が妥当であると判断した理由を提示する必要がある。

233

234 (1) 個人情報の保護に関する配慮及び患者の同意

235 レジストリデータを承認申請等に用いる場合における個人情報の保護に関す
236 る配慮及び患者の同意については、「レジストリデータを承認申請等に利用す
237 る場合の信頼性担保のための留意点(仮)」を参照すること。

238

239 (2) 活用するレジストリデータの信頼性

240 レジストリデータの活用目的に応じて、収集されたデータの信頼性が担保さ
241 れている必要がある(「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性
242 担保のための留意点(仮)」参照)。特に4.(2)～(5)に示したもののう
243 ち、レジストリデータを承認申請等における有効性及び安全性の主要な根拠と
244 して用いる場合には、有効性／安全性の評価指標に関するデータだけでなく、有
245 効性及び／又は安全性の評価結果に影響を与える可能性が高いと考えられる因
246 子に関するデータの信頼性が相応に担保されている必要がある。

247 申請者(又は試験依頼者／自ら治験を実施する者)は、承認申請等を目的とし
248 て、個別品目の有効性及び安全性の主要な根拠としてレジストリデータを活用
249 する場合、レジストリの活用目的によりデータの信頼性を担保するために必要
250 な事項が異なることから、当該レジストリデータの信頼性について、PMDAが実施
251 する対面助言を活用して事前に相談することが推奨される。

252

253 (3) 活用するレジストリデータの適切性

254 活用目的に応じて、使用するレジストリを検討する際には、用いる医薬品、医
255 療機器及び再生医療等製品の開発に対して、誤った解釈・結論を導く可能性のある
256 レジストリデータを使用することがないように留意し、当該レジストリを選択
257 した妥当性を説明する必要がある。選択肢として複数のレジストリが存在する
258 場合は、選択したレジストリを用いることの妥当性について、当該レジストリを
259 選択した理由及び候補として検討した他のレジストリに関して選択しなかった
260 理由を提示し、用いるレジストリの妥当性を説明することは重要である。また、
261 「2. 現状と課題」の項に記載のとおり、レジストリデータを有効性の説明に用
262 いる際には、特に後向きの観察研究においては、望ましい結果が得られるまで複
263 数回にわたり試験デザインの要素を変えて計画や解析を行うことが可能である
264 ことから、当該観点からの適切性を説明する必要がある。

265 前向き及び後向きの観察研究を使用するいずれの場合においても、活用目的
266 を考慮して使用の可否を判断することが重要である。

267 外国のレジストリデータを利用する場合には、「外国で実施された医薬品の臨
268 床試験データの取扱いについて」（平成10年8月11日付け、医薬発第739号、ICH
269 E5ガイドライン）を参考に、そのレジストリデータを日本人へ外挿することの妥
270 当性等についても検討する必要がある。

271 申請者（又は試験依頼者／自ら治験を実施する者）が承認申請等を目的として、
272 個別品目の有効性及び安全性の主要な根拠としてレジストリデータを活用する
273 場合、その活用目的を踏まえ、使用の計画や承認申請における臨床データパッケ
274 ージでの当該レジストリデータの位置づけの妥当性について、PMDAが実施する
275 対面助言を活用して事前に相談することが強く推奨される。

276

277 (4) レジストリを構築する者（レジストリ保有者）との早期からの協議

278 レジストリの活用では、レジストリの構築段階から承認申請等への利用を想
279 定して構築されたレジストリを活用する場合と、承認申請等への利用が想定さ
280 れていなかったレジストリを承認申請等に活用することを検討する場合が考え
281 られる。

282 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等でレジストリデータを活
283 用することを検討している申請者（又は試験依頼者／自ら治験を実施する者）は、
284 早い段階から、承認申請等での利用が可能なレジストリの調査を行う等して、レ
285 ジストリ保有者と利用にあたっての課題の抽出や取り得る対応等について早期
286 から協議することが重要である。

287 既存のレジストリを用いるのか、新規に構築されるレジストリを用いるのか
288 を考慮し、PMDAが実施する対面助言を活用して事前に相談することが推奨され

289 る。

290

291 6. 臨床試験においてレジストリデータを外部対照等として承認申請等におけ
292 る有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考慮すべき内容について

293 4. (2)に記載のとおり、ランダム化比較試験が困難な場合等には、レジス
294 トリを外部対照に用いる場合が考えられる。レジストリから得られた自然歴デ
295 ータを、臨床試験の外部対照として用いる場合、外部対照として用いられるデー
296 タは、ランダム化されて得られたものではなく、また、患者の選択方法や追跡、
297 試験治療の曝露や評価項目の定義・測定方法及び測定間隔によるバイアスが生
298 じるため、治療効果の推定・群間比較にあたってバイアスが生じる可能性がある
299 ことから、以下の点を考慮する必要がある。

300 なお、以下の点は全ての状況で必要不可欠な点を示しているわけではなく、また、
301 各々の点について、どの程度の厳密さが必要かについては状況による。

302 承認申請、製造販売後の調査等における評価で用いるのか、また、外部対照や
303 補足的説明に用いるのか等、活用目的により必要とされるデータの範囲が異な
304 ることから、活用にあたってはPMDAが実施する対面助言を活用することが強く
305 推奨される。

306

307 (1) レジストリの患者集団

308 臨床試験の外部対照とする集団については、疾患の重症度、罹病期間、前治療
309 等、結果に影響を与える可能性のある因子が、新たに実施する臨床試験の治療群
310 と類似している必要がある。したがって、レジストリの中で収集されている患者
311 層には、臨床試験の対象となる患者（選択・除外基準により選択される患者）層
312 ができるだけ多く含まれていることが望ましい。

313 外部対照を用いた比較の妥当性を説明するために、レジストリから臨床試験
314 の選択・除外基準に基づき抽出された患者集団と、臨床試験において試験治療を
315 受けた集団で、患者背景が同様である等、有効性及び／又は安全性の評価への影
316 響を最小限にしていることを説明する必要がある。そのため、事前に統計解析計
317 画を策定し、患者の抽出条件を明確にした上で、有効性及び安全性を評価するに
318 あたって恣意的なデータ抽出でないこと、評価すべき患者層が含まれているこ
319 と等を説明する必要がある。

320 また、結果として得られた集団の患者背景が類似しているかについての観点
321 に加えて、レジストリと臨床試験で登録条件に違いがある場合は、当該条件の違
322 いによる影響が軽微であり、レジストリの患者集団が検討している治療の評価
323 に際して適切な集団であることを確認することが必要である。

324 さらに、用いたレジストリについて、臨床試験の対象集団を代表する活用目的

325 に即した悉皆性を有するレジストリであることを説明する必要がある。その際、
326 臨床試験及びレジストリの患者の分布についても説明する必要がある。

327 外部対照との比較にあたり、レジストリデータの収集時期と臨床試験の実施
328 時期が大きく異なり、疾患の定義や診断基準が変更されていたり、治療体系が異
329 なるような場合には、有効性及び／又は安全性の比較可能性を困難にする可能
330 性があることに留意する必要がある。

331 そのほか、臨床試験のプラセボ群のデータと自然歴のデータを併せて評価す
332 る場合も考えられるが、上述したように結果に影響を与える可能性のある因子
333 に関する収集されたデータの類似性や、後述する（５）に述べる疾患の診断基準
334 や治療体系等の観点を含め、プラセボ群のデータと自然歴のデータを併せて評
335 価することの妥当性を十分に説明する必要がある。

336 臨床試験と同時期にレジストリのデータを収集する場合、臨床試験の評価対
337 象の患者集団と、レジストリから臨床試験の選択・除外基準に基づき抽出された
338 患者集団との比較に際しては、レジストリのデータは何らかの要因で臨床試験
339 への参加が困難であった患者の割合が高くなる等の可能性があるため、比較可
340 能性が十分説明可能であるのかについても考慮する必要がある。

341

342 （２）評価項目

343 臨床試験の外部対照としてレジストリデータを用いる場合、レジストリにお
344 いて収集される評価項目が明確に定義されていない又は評価方法が統一されて
345 いない場合等には、臨床試験で収集される評価項目との比較が困難となる。その
346 ため、臨床試験で用いられる評価項目が、レジストリデータにおいても臨床試験
347 と同様の基準で収集されているのか等、評価項目の妥当性について十分に説明
348 する必要がある。なお、評価項目が主観的評価である場合等では、臨床試験では
349 二重盲検比較試験としての実施や、評価者トレーニングを行う等、バイアスを軽
350 減する方策が検討される。レジストリデータを外部対照とする場合、主観的評価
351 に関して、評価者トレーニング等のバイアスを軽減する方策を行ったとしても、
352 治療に対する意識や心理状態等により、被験者や測定者によるバイアスが生じ
353 る可能性があり、臨床試験からのデータとレジストリからのデータとの比較に
354 影響を与える懸念があるため、評価が困難となる可能性が高い。そのため、評価
355 項目の妥当性について慎重に検討する必要がある。

356

357 （３）評価期間

358 評価項目によっては長期間の評価が必要となる場合があり、前向きにデータ
359 を収集する場合は、レジストリにおいて活用目的に即した適切な期間のデータ
360 を収集できる体制が整っていることが必要になる。前向き及び後向きのいずれ

361 においても、患者毎の評価時期の違いが、比較可能性を大きく損なう場合や、デ
362 ータ収集の質が一貫性を欠いている場合、外部対照としての比較が困難となる
363 場合もある。したがって、レジストリと臨床試験において、評価方法と評価時期
364 が比較可能となるようにあらかじめ規定することが可能な場合には、データ活
365 用の可能性が高まる。また、外部対照として用いる場合に、ベースラインをどの
366 ように規定するのかについても、事前に規定しておく必要がある。

367

368 (4) 統計手法

369 評価に用いるデータの特徴を十分に吟味した上で、その統計手法についても
370 あらかじめ十分に検討し、活用目的に応じて最も適切な統計手法を選択する必
371 要がある。また、事前に統計解析計画書を策定して、用いる統計手法と有効性が
372 ある（又は安全性の懸念がない）と判断する基準を統計解析計画書に明記すべき
373 である。その際、欠測データの取扱いについても統計解析計画書に記述すべきで
374 ある。さらに、感度分析の手法を用いる等により、想定され得るバイアスが、結
375 果とそれに基づく有効性評価に与える影響の程度を検討することが重要である。
376 なお、選択した統計手法については、その選択の妥当性を説明できるようにする
377 必要がある。

378

379 (5) 自然歴の観察研究のタイプ（前向き、後向き）

380 レジストリが新たに構築される、あるいは既存のレジストリの仕組みを利用
381 して前向きにデータが取得される場合には、以下のような観点を総合的に考慮
382 することで、レジストリを使用できる可能性が高い。

- 383 ・ 比較したい評価項目や患者に関する他のデータが、収集可能である
- 384 ・ 疾患の定義、重症度分類及び治療体系について、標準的な最新のものが一貫
385 して使用可能である
- 386 ・ 統一された医学用語や測定方法を用いることが可能である
- 387 ・ 計画書や手順書が事前に作成可能である
- 388 ・ 評価が患者間で一貫したスケジュールで行われることが可能である
- 389 ・ 担当医師に標準的な手順（臨床評価等）が提供可能である
- 390 ・ 収集される情報の項目が患者間で一貫して収集可能である
- 391 ・ 発症時期、前治療歴、治療経過、使用薬剤、基礎治療等の情報が収集可能で
392 ある

393

394 特に後向きにデータを使用する場合には注意が必要であるが、有効性及び/
395 又は安全性の評価に影響を与えうる以下のような要因があり、評価への影響が
396 大きい場合は、レジストリの使用が制限される又は困難となる。

- 397 ・ 収集されるべき評価項目や患者に関する他のデータが、収集されていない場
398 合
399 ・ 医療用語が時間とともに変化又はデータ収集が行われた施設間で一貫性な
400 く用いられ、統一した用語を適用することが困難な場合
401 ・ 患者毎の評価時期の違いにより、比較可能性を大きく損なう場合
402 ・ レジストリに含まれる患者と臨床試験の対象とする患者に乖離がある場合
403 （例えば自然歴研究では重症の罹患患者のみであるが、臨床試験の対象は軽
404 症を含む場合等）
405 ・ 患者の記録が疾患又は症状の発症、診断根拠、重症度及び治療経過等を特定
406 するのに十分ではない場合

407

408 7. レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデ
409 ータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合に考
410 慮すべき内容について

411

412 （1）レジストリデータに含まれる医薬品、医療機器及び再生医療等製品のデ
413 ータを承認申請等における有効性及び／又は安全性の評価に活用する場合の活
414 用事例

415 4. （3）～（5）で述べたとおり、以下に示す例のように、レジストリに評
416 価対象となる医薬品、医療機器及び再生医療等製品等のデータが含まれる場合、
417 レジストリデータを用いることで、その製品の有効性及び／又は安全性を評価
418 することが可能となる場合がある。なお、有効性及び／又は安全性を評価する際
419 には、これまでに実施された臨床試験成績及び用いる予定のレジストリデータ
420 からのエビデンスを総合的に考慮することが重要である。

421

- 422 ① 国内既承認医薬品及び再生医療等製品で、既承認時に提出された臨床試験成
423 績が一部の患者に限られたため、承認の範囲が制限されている又は使用上の
424 注意（効能又は効果に関連する注意若しくは用法及び用量に関連する注意等）
425 において注意喚起がなされているものの、臨床現場において使用されている
426 実態があること等により、レジストリデータを用いて承認申請又は添付文書
427 改訂の可能性を考える場合
- 428 ② 国内外で既に承認された医療機器で、初回承認時に提出された臨床試験成績
429 は一部の患者や疾患に限られるものの、臨床現場においては、その製品の作
430 用機序を考慮して他の患者層（例えば、小児等）に対しても使用されている
431 実態があること等により、レジストリデータを用いて、これらの患者層に対
432 する承認申請又は添付文書改訂の可能性を考える場合

- 433 ③ 医薬品、医療機器及び再生医療等製品等において、承認申請資料として使用
434 できる臨床試験成績が存在するものの、レジストリデータを有効性及び／又
435 は安全性の補足説明に用いる場合（例えば、臨床試験に含まれる患者が限定
436 されている場合等）
- 437 ④ 条件付き承認された国内既承認医薬品において、製造販売後に当該医薬品の
438 有効性、安全性の再確認等のために必要な調査を、レジストリデータを用い
439 て行い、中間評価の調査申請を行う場合
- 440 ⑤ 条件付き承認された国内既承認医療機器において、製造販売後に当該医療機
441 器の有効性、安全性の再確認等のために必要な調査を、レジストリデータ
442 を用いて行い、使用成績評価申請を行う場合
- 443 ⑥ 条件及び期限付承認された国内既承認再生医療等製品において、製造販売後
444 に当該再生医療等製品の有効性、安全性の再確認等のために必要な調査を、
445 レジストリデータを用いて行い、承認申請を行う場合
- 446 ⑦ 医薬品、医療機器及び再生医療等製品において、製品の使用集団のレジスト
447 リデータを用いて、製造販売後の調査に用いる場合
- 448 ⑧ 臨床試験では設定が困難な評価項目（例えばイベントの発現頻度に対する症
449 例数の限界のため設定が困難な評価項目）や、長期間の評価が必要となるた
450 め臨床試験では評価困難な評価項目のデータをレジストリから収集し、承認
451 申請等に活用する場合

452

453 承認申請、製造販売後の調査等における評価で用いるのか、また、臨床試験の
454 代わりや補足的説明に用いるのか等、活用目的により必要とされるデータの範
455 囲が異なることから、活用にあたってはPMDAが実施する対面助言を活用するこ
456 とが強く推奨される。考慮する点としては、以下の（2）～（5）が考えられる。

457

458 （2）評価対象の患者集団

459 レジストリデータから患者集団を抽出する際には、そのデータの活用目的に
460 応じて適切な患者集団を抽出する必要がある。抽出する情報としては、患者背景
461 情報としての年齢、性別、疾患の重症度等の情報に加え、評価に影響を与える可
462 能性のある治療や使用薬剤等のように、有効性及び安全性評価に重要な影響を
463 与える可能性のある因子の情報が挙げられる。

464 例えば、レジストリデータを主要なデータとして活用する際には、6.（1）
465 と同様に、事前に統計解析計画を策定し、患者の抽出条件を明確にした上で、有
466 効性及び安全性を評価するにあたって恣意的なデータ抽出でないこと、評価す
467 べき患者層が含まれていること等を説明する必要がある。また、抽出に際しては、
468 6.（5）に述べたように、レジストリに入力された各項目の定義や医学用語や

469 測定方法に関しても評価に用いる妥当性等を説明する必要がある。

470 医療機器において、レジストリデータを臨床試験の代わりとなる主要なデー
471 タとして有効性及び／又は安全性の評価に用いる際には、抽出する患者背景情
472 報について、上述の情報に加えて、各医療機器の特性等に応じて評価に必要と想
473 定される製品情報（製品名やサイズ等の製品を特定できる情報や使用個数等）も
474 必要になることに留意すること。

475

476 （３）評価項目

477 レジストリデータから特定の評価項目を抽出するにあたり考慮すべき点は、
478 基本的には6.（２）と同様である。各項目の定義や評価方法が活用目的に照ら
479 して十分な程度統一されているか、各施設においてその定義や評価方法に則っ
480 て検査・治療の情報がレジストリに登録されているか、有効性及び／又は安全性
481 を評価するために適切な評価時期のデータが含まれるか等、データの活用目的
482 に応じて適切な評価項目が選定されたことを説明する必要がある。なお、欠測デ
483 ータがある場合には、有効性及び安全性に対する評価への影響の程度を説明す
484 る必要がある。

485

486 （４）評価期間

487 考慮すべき点は、基本的には6.（３）と同様であり、その製品の特徴や目的
488 に応じて、治療後のフォローアップにおける評価が必要となる場合がある。例え
489 ば、治療後、時間経過とともに効果が期待されるような製品等があげられる。こ
490 のような場合、レジストリにおいてデータを継続してフォローして収集できる
491 体制が整っていることが重要である。患者毎の評価方法が活用目的に照らして
492 十分な程度揃うように、評価時期やフォローアップのタイミングの幅があらか
493 じめ規定されていることが望ましい。

494

495 （５）統計手法

496 考慮すべき点は、6.（４）に記載したとおりである。

497

498 8. おわりに

499 本通知は、現時点の考え方を示したものであり、本通知の内容は必要に応じて
500 更新されうる。今後、レジストリの活用経験の蓄積、医療情報通信技術の進歩等
501 により、現時点で認識されている様々な課題も解決されていくものと思われる。
502 今後はこれらの状況変化に的確に対応するとともに、レジストリの活用がさら
503 に進むことを期待する。

504

505 9. 用語の定義

506 本通知における各用語の定義については、以下のとおりとする。

臨床試験	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づき実施される治験及び製造販売後臨床試験
観察研究（前向き、後向き）	臨床試験の定義にあてはまらない、介入が行われない臨床研究。前向きの観察研究は、注目する集団を特定し、研究の開始時点以降に評価対象となるアウトカムのデータを収集する研究であり、後向きの観察研究は過去のデータ（研究開始時まで既に存在するデータ）を用いて注目する集団を特定し、アウトカムを決定する研究。
Real World Data (RWD)	多様なデータソースから日常的に収集される患者の健康状態及び／又は医療提供に関するデータ
レジストリ	特定の疾患、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の使用、又は特定の状態（例えば年齢、妊婦、特定の患者の特徴）により定義される集団に関しての特定されたアウトカムを評価するため、均一化されたデータを収集するための体系的なシステム。なお、前向きにデータを取得する場合や後向きにデータを使用する場合を問わない。
疾患レジストリ	特定の疾患の患者データが集められたレジストリ。なお、疾病と疾患は同じものとして取扱う。疾患レジストリは、レジストリの一形態である。
製品レジストリ	医薬品、医療機器又は再生医療等製品の特定の製品に関するレジストリ。製品レジストリは、レジストリの一形態である。

507

508 10. 参考文献

509

510 1) 厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）平成 27 年度総括・分担研究報告書 「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」

511

512 2) ICH Reflection on “GCP Renovation” : Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6 (January 2017)

513

514 3) Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools (30 September, 2016)

515

516

517

518

519

520

- 521 4) Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry
522 Data (16 March, 2017)
523
- 524 5) Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory
525 Decision-Making (27 March, 2018)
526
- 527 6) 医薬品（医療機器、再生医療等製品）の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関す
528 る省令等の一部を改正する省令（平成 29 年 10 月 26 日付け厚生労働省令第 116 号）
529
- 530 7) 医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について（平
531 成 30 年 2 月 21 日付け薬生薬審発 0221 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理
532 課長通知）
533
- 534 8) 医療機器の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について
535 （平成 30 年 12 月 19 日付け薬生機審発 1219 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器
536 審査管理課長通知）
537
- 538 9) 再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に
539 ついて（令和 2 年 3 月 23 日付け薬生機審発 0323 第 6 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬
540 品審査管理課長通知）
541
- 542 10) 医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点に係る質疑
543 応答集（Q&A）について（令和元年 6 月 19 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管
544 理課事務連絡）
545
- 546 11) 製造販売後の医薬品安全性監視における医療情報データベースの利用に関する基本的
547 考え方について（平成29年6月9日付け薬生薬審発0609第8号・薬生安発0609第4号厚生労働
548 省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長・安全対策課長通知）