

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

レジストリにおける患者報告情報の精度向上

研究分担者 樋野村 亜希子

滋賀医科大学倫理審査室・事務補佐員

研究要旨

近年、臨床研究や治験においてレジストリの利活用に注目が集まっている。大学や学会を中心とした診療録データの集積だけではなく、患者が自然歴等を付加することで収集情報の拡張を図ることができる。一方で患者報告によるデータの取扱いについては、精度管理等の観点において診療録データとは異なる配慮が必要と考えられる。そこで国内外のレジストリガイドラインから患者報告情報の集積にかかる取扱いの留意点を抽出し、患者報告情報の精度管理について考察した。

研究協力者：

倉田真由美 滋賀医科大学医学部附属病院
臨床研究開発センター・講師

A. 研究目的

医学研究において、診療録からのデータ収集以外に研究に活用しうる患者の自然歴をどのように集積していくかということは大きな課題である。わが国でも大学や学会、患者会などが主体となり、臨床情報等を収集する多くのレジストリが運営されている。

医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）は、2019年4月26日に「医薬品/再生医療等製品レジストリ活用相談に関する実施要綱」を新たに設け、医薬品及び再生医療等製品の承認申請又は再審査申請に利活用される可能性のあるレジストリについて、その保有者（大学や研究機関等のアカデミアに限る。）を対象とし、レジストリの利活用を前提とした計画の考え方並びにその際のレジストリの質向上及び信頼性確保のための一般的な考え方について指導・助言を開始し、承認申請への利活用を進めている。近年、承認申請や製造販売後調査における疾患レジストリの利活用事例があたり始めている。2020年3月に条件付き早期承認となったデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬のビルテプソ（一般名：ビルトラルセン）では、有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出することという承認条件が付与され、国立精神・神経医療研究センターが運用する神経・筋疾患患者レジストリ

Remudy(Registry of Muscular Dystrophy)を用いることとなった。投与全例について、患者背景、薬剤投与状況、併用療法、リハビリテーション、臨床経過、有害事象等の項目について最大9年間にわたる調査を実施中である。

EUROPEAN MEDICINES AGENCY（以下、EMA）は、2021年10月に発出されたGuideline on registry-based studiesにおいてレジストリは、ある疾患、状態、または曝露によって定義される集団の特定の転帰を同定するために一律のデータ（臨床データおよびその他のデータ）を収集する組織化されたシステムと定義している。レジストリとして集積する情報は診療録だけにとどまらず、自然歴など様々な方向からの情報の集積が求められている。登録する情報の一つに、患者から直接得られた自然歴等の情報がある。このような患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcome）（以下、PRO）は、参画の意志のある患者が自らエントリーし、患者が発出する情報であることから、診療録からのデータ集積とは異なる取扱いの配慮が必要と考えた。PROを利用するレジストリにおいて、集積した情報をより有効に活用するために留意すべき点を国内外のガイドラインから抽出することを試みた。

B. 研究方法

レジストリに関するガイドラインとして国内外から下記3件を選択し、患者へのrecontactの留意点、PROなど患者報告データ使用にかかる留意点、レジストリデータの代表性に係る留意点について比較した。

1) 日本 **Clinical Innovation Network** (以下、CIN) : レジストリ作成と運用の手引き第1.0版 (2019年12月制定)

(https://cinc.ncgm.go.jp/wp/wp-content/uploads/2022/12/registry_operationhandbook_1.0.pdf)

レジストリを作成・運営する研究者等を対象とし、留意すべき運営体制や予算の考え方、運営開始から終了までの手順を提示した文書で、日本医療研究開発機構の「CIN構想の加速・推進を目指したレジストリ情報統合拠点の構築」事業版が作成したものである。

2) 米国**Food and Drug Administration** (以下、FDA) : **Patient-Focused Drug Development (PFDD)**

Guidance 1: Collecting Comprehensive and Representative Input (2020年6月制定)

Guidance 2: Methods to Identify What is Important to Patients (2022年2月制定) (<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical>)

21st Century Cures Act 2016 及び

Prescription Drugs User Fee Act (PDUFA)VIに基づき、患者志向の創薬を支援するために医療製品の開発と規制上の決定のために、利害関係者が患者経験データやその他の関連情報を患者と介護者から収集および提出する方法に段階的に取り組むためにFDAが作成したガイダンス文書である。

3) 欧州**EMA** : **Guideline on registry-based studies** (2021年10月制定)

(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf-0)

製薬企業等がレジストリに基づいた研究において患者レジストリ使用する場合に関係する方法論、規制面、運用面についてサポートするためにEMAが作成したガイダンス文書である。

(倫理面への配慮)

本研究では公開されている情報の文献を利用しており、問題はない。

C. 研究結果

3つのガイドラインにおける、PROに関する記載概況を表1に示す。CINガイドラインにおいてPROは、臨床医等の医療従事者の解釈なく患者から直接得られた健康情報等の報告である患者報告アウトカムと定義され、目的によりデータ収集項目の1つと

して検討してもよいものと位置づけられていた。EMAのガイドラインにおいては、PROに関する定義は記載されていないが、レジストリの目的達成に必須となる中核データ要素として含むべき要素の1つとして、臨床で収集されたPROがあげられていた。FDAのガイドラインでは、Patient experience data (患者経験データ)を直接本人から収集することに限界がある状況(例:認知面で制約がある患者)における代替手段として利用するもの、としてPROが位置づけられ、患者の健康状態について、臨床医や他の誰かが患者の回答を解釈することなく、患者から直接得られた報告に基づく測定と定義されていた。

FDAおよびEMAのガイドラインでは、PROデータを入力する者がどのような立場の者であるか(患者本人、医療報告あるいは患者支援者等)記録することについて勧奨し、登録集団の代表性を評価するために、同じ集団をカバーする別の既存データと比較することが例示されていた。患者へのrecontactについては、3件とも当該レジストリに基づく後続の研究や治験への参加を想定した内容となっており、患者間の交流にかかる記述は見受けられなかった。

D. 考察

レジストリは臨床研究や薬事承認における有用なデータソースとすることを期待して集積されるものであることから、登録される情報が正確であることが求められ、精度を高める運用が必要となる。

FDAおよびEMAのガイドラインにおいて、PRO精度向上のために重要と考えられている点は、登録者の明確化と代表性の担保であった。登録者を明確にすることで、収集されるデータの属性が患者なのか患者家族なのか医療者なのか等を区別することができ、情報の精度向上につながる可能性がある。また、登録者を意識することで設問のアプローチも変わってくる可能性があるのではないかと考える。

PMDAのレジストリ活用相談においては、相談対象となるレジストリには満たすべき要件があり、①特定の疾患、疾患群又は治療等の医療情報の収集を目的として構築したレジストリであること。ただし、レジストリを構築済み又はレジストリ構築を計画中は問わない。②レジストリの管理に係る手順書に基づいて管理を実施している又は手順書を既に作成済みであること。③診療情報の取得及び第三者提供に関して、患者から文書による同意を得ている又は取得予定である等により適切にデータを収集して

いること。④活用目的に即した悉皆性の高いレジストリであることが説明できること。の4点が示されている。レジストリを活用した治験・製販後調査を視野に入れる場合、第三者提供の同意や悉皆性という要件が必須とされていることが伺える。
薬事承認に利用するレジストリを目指すならば悉皆性が必要であることは理解でき

るが、臨床研究での利用であればまず当該レジストリが対象疾患を代表したデータといえるか、登録数や登録された情報について、既存データベースと比較・評価を行うことが重要と考える。希少疾患を対象としたレジストリが比較する既存データベースとして、一案として、難病の患者に対する医療等に関する法律（平成26年法律第50

表1 レジストリガイドラインにおけるPRO取扱いの留意点

	日本 (CIN)	米国 (FDA)	欧州 (EMA)
当該ガイダンスの目的	レジストリを作成・運営する研究者等を対象とし、留意すべき運営体制や予算の考え方、運営開始から終了までの手順を提示したもの	Cures Actに患者志向の創薬 (patient-focused drug development) を支援するための方法論的ガイダンスを述べたもの	レジストリに基づく研究を実施することを計画している医薬品販売承認申請者等の患者レジストリの使用に特化した重要な方法論的側面に関する勧告を提供するもの
患者とのrecontact	■具体的なrecontactについての記載なし。 ■想定されるレジストリの用途として、1市場調査、2治験計画作成、3治験実現可能性調査、4治験リクルート、5治験の対照群データ、6介入群データ、7製造販売後調査等、8治療最適化の研究についての例示あり。	■被験者の保護という観点で、患者情報へのアクセスや患者との直接の関わりを要する研究では、被験者を保護するための連邦法、州法、地域法、および機関の方針を慎重に考慮する必要がある。	■レジストリに基づく研究では、倫理的および手続き上の義務により、レジストリへの参加するためにすでに与えられている同意に加え、該当する場合には、研究に参加するために患者からインフォームド・コンセントを得ることが要求される。
患者報告アウトカム (Patient-reported outcomes :PRO) の使用にかかる留意点	■日常生活における情報が重要な領域等において、疾患の経過、医療の質の変化、医薬品・医療機器等の有効性安全性等を評価することを目的に、データ収集項目として検討してもよい。どのような方法で登録を行うべきか（紙媒体、電子媒体等）、どの程度の期間、どのタイミングで収集するかなどを検討し、その利用を検討する。	■患者経験データを収集する場合、FDAでは、関心対象の概念について確実に報告できない場合（例：幼児、認知障害を有する者）を除き、患者本人に直接申告させることを推奨。患者経験を直接本人から収集することに限界がある場合は、貴重なながらもまったく別の情報となるとは言え、それでもやはり介護者、患者支援者、臨床医などから情報を得るとよい。ただし、患者が申告した場合の尺度と患者が申告していない場合の尺度を比較すると、微候および症状の重症度や頻度に著しい不一致が認められることが多いと、これまでの研究で繰り返し実証されている。 ■試験開始前に、報告者を決定する基準を設けておくことが重要である。報告者は、担当する各被験者について記録することが望ましい。必要であれば、報告時点ごとに記録する。	■データ要素が患者の自己報告によるものか、医療報告によるものか、第三者によるものかを明確にすべきである。この区別は品質管理やデータ分析と解釈に影響を与える可能性があるためである。レジストリに基づく将来の研究の潜在的なニーズを満たすために、データ要素一式の変更、または拡張を可能にするプロセスを導入すべきである。
レジストリの集団、代表性	記載なし	■特定の疾患を有する多様な患者を目標集団が代表していることを目指す場合、登録基準とサンプリング計画において、試験登録患者が最近発症した患者または疾患の罹患期間が長い患者に限られることがなく、その疾患を有する患者の全範囲のサンプルで構成されるようにすることが望ましい。 ■患者経験を研究する際には、関連性、客観性、正確性だけでなく、目標集団を代表する患者経験データを得ることが重要である。 ■サンプルは、目標集団の特性の不均一性に近似するさまざまな特性を持つ者で構成されている限り、目標集団を代表している。サンプルが目標集団の幅広い患者特性を反映していない場合、患者経験の結果が目標集団を代表するものではない可能性がある。 ■FDAは、研究課題と研究目標の特定のニーズに合うように、既存のデータ（国内登録データ、アーカイブデータベース、出版文献など）を組み合わせる方法の使用を奨励している。	■レジストリを利用する研究の目的によっては、潜在的な情報バイアス、選択バイアス、時間関連バイアスの評価を踏まえ、実現可能性分析をするべきである。 ■登録が不完全であることを予期して、レジストリの登録戦略を支援し、登録集団の代表性を評価するために、例えば以下のような特別な解決策が必要となるかもしれない： ・例えば、可能であれば、実際の登録集団と関連するデータ要素を、同じ集団をカバーする別のデータ源（例えば、電子カルテ）と比較する。 ・レジストリへの参加を求められたが登録されなかった患者について、レジストリに登録された同地域や国の患者の特徴と比較するために、ベースライン時に（地域で許可されている場合）最低限の情報を収集する。この情報には、年齢と性別、登録されなかった理由、社会経済的状態の指標（教育レベルなど）、重症度や治療などの疾患関連変数を含めることができる。

号。)で収集された指定難病患者データ、平成 27 年に改正法が施行された児童福祉法(昭和 22 年法律第 164 号)で収集された小児慢性特定疾病児童等データのデータベースを活用することはできないだろうか。

指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン(平成31年 2 月)においては、「利用者が難病等患者データを他の情報と照合することについては、研究に必要不可欠なものとして審査会が特に認める場合を除き認めないこととし、その他の特定個人を識別することを内容とする分析方法、手法も認めないこととする。」とされている。障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律等の一部を改正する法律(令和 4 年法律第 104 号。)による改正後の難病の患者に対する医療等に関する法律(平成 26 年法律第 50 号)及び改正法による改正後の児童福祉法(昭和 22 年法律 164 号)の規定により、令和 6 年 4 月 1 日から、難病等患者データは難病データベースと・小児慢性特定疾病データベースの連結・提供のみ可能であったところが、他の公的データベースとの連結・提供も可能になった。指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供は審査会の判断によるものではあるが、既存の公的データベースとの突合でレジストリの代表性や登録内容を評価する、さらには公的データベースを補う情報をレジストリで拡張する、というような取り組みができれば、公的データベースの用途も広がるのではないかと考える。

しかし何よりも患者の参画があってこそこのレジストリである。レジストリに登録する患者や家族は研究推進や治療開発への期待があるからこそ、手間をかけても登録を行う。だが時間を要する研究の成果を待つだけではなく、登録によって患者や家族にとって個人的なメリットがあれば、登録のモチベーションも高まることが期待される。希少疾患であれば同じ疾患の情報を身近な環境で得ることは難しい。レジストリ登録時に第三者への提供や情報の開示などについて同意を取得した上登録サマリの一部を限定的に開示することの他、患者や患者家族が知りたい情報をレジストリが代替して収集する、というような取り組みを検討するなど、患者のニーズを聞くことで、長期的にレジストリを運営し持続的に情報を集積することにつながり、よりよい循環を生み出すのではないかと考える。

E. 結論

患者報告情報の集積にあたり留意すべき

こととして、患者情報の登録者の属性を明らかにして登録を行うことと、当該レジストリの代表性の評価が示唆された。将来的に、薬事申請等での利用を目指すならばレジストリの悉皆性が必要とされる可能性があるため難病当患者データなど既存のデータベースを活用し、レジストリの登録情報が代表性を示しうるかの評価を行うことが必要と考える。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 樋野村 亜希子、小畑 大輔、山中 真由美、松林 潤、山田 浩二、細木 るみこ、久津見 弘、森田 真也。
「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における未承認薬・適応外薬の開発に必要な要件, 第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京, 2023.9.8_9, 国内

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし