

日時：6月24日（土）16時40分～18時20分

セッション名：レジストリと信頼性保証（2）

【講演1】

演題名：臨床研究データの使用を困難としている要因はなにかーAROの視点から

内容：理想的な環境下で介入試験を行い得られた治療成績と市販後環境での治療成績に乖離が生じているため、リアルワールドデータの活用が着目されている。製薬工業会が進めている Pragmatic trial は盲検化や患者同意取得を含めた様々なことに柔軟性を持たせることでできるだけ臨床に近い条件でRCTをするというものである。

医療機器領域でのリアルワールドデータの活用はこれまでヒストリカルコントロールで使われてきた実績がある。ただ、被検群のデータにリアルワールドデータを使うというところまでは進んでいないというのが医療機器の現状である。被検群のデータはGCP準拠で実地調査が可能であるという条件があることや、日本では治験データの範囲が承認範囲と保険償還の範囲に関係している点が課題である。適応外使用することのハードルが高くなっており、レジストリデータに活用することは困難な状況である。承認範囲を広めにとり、適正使用指針で制限する方法の必要性はこの点にあるのかもしれない。

レジストリの臨床での特徴は、利活用の目的を定めずに収集しているため、情報量は多くても信頼性確保や内容のバランスが取れないことも多く、結果的には評価に使えないということが起こりやすい。PMSを含む企業主導の臨床試験は一定の手順を踏んでいて、信頼性調査には対応できる部分はあるが、大規模なデータを得るには費用が必要である。アカデミア主導のレジストリデータは Pragmatic trial に近く、臨床現場の治療実態を示すには極めて有用なデータである。治験データには含まない集団が含まれるので、結果の解釈は難しくなるが、治験では評価できない有効性・安全性が得られるという特徴がある。

その上で、日本と海外の違いを考えると、日本でGCP省令が適用されるのは治験だけだが、海外では臨床研究などでGCP準拠の臨床研究はある。そのため、海外の臨床データを日本で積極的に取り入れる方法を考えていくのでもいいかもしれない。

日本はデータの信頼性確保を治験の手法に頼りすぎているため、考え方を変える必要がある。

【講演2】

演題名：薬事承認申請におけるレジストリデータの利活用

内容：TAVに用いるデバイス「エドワーズ サピエン3」というデバイスは2016年3月に承認を取得しており、その適用拡大を積極的に進めてきたという経緯がある。直近で昨年9月27日にTAV in TAVの一変を取得する際に、米国のTVT registryのデータを添付資料として付ける形で承認を取得した事例について紹介する。米国ではTVT registryのデータを活用してサピエン3の適用拡大を積極的にやってきた経緯があり、データの信頼性

が担保されていることと、国内で治験を実施することが困難だったことから、レジストリデータを活用するのが最も有効的な薬事戦略として進めた。それにあたり、レジストリ保有者の米国の学会とは既存の契約に加えて申請のためのデータの活用、並びに信頼性調査を目的とした追加契約を行った。また、PMDA が実施する対面助言を積極的に活用した。医療機器評価面談で、そもそもレジストリを使うことが妥当なのか。海外（米国）のレジストリデータを本邦に外挿することが可能なのか、という評価の点を相談した。また、医療機器レジストリ信頼性調査面談を活用して信頼性の担保について相談した。

TVT registry は国で実施されている TAV のデータがほぼ集まっており、その特徴は、レジストリを立ち上げる時点で FDA が参画する形でデザインされていて、適用拡大や今後の申請を踏まえたデータベースが構築されていることである。実際にレジストリデータを使った薬事承認申請を経験した感想として、レジストリ保有者にレジストリを日本で活用するメリットが伝わりにくく、協力を得ることに時間を要した。通知はあるが、こういった資料がどのレベルで必要なのかが非常に分かりづらいことがレジストリ保有者とのコミュニケーションを難しくした。GCP に準拠すると足りない部分があり、それをレジストリデータではどこまで許容するかを PMDA と随時調整していく形で進めていった。その点は今後の課題になってくる。また、個人情報の保護に関して、米国のレジストリデータを米国で二次利用することのハードルは比較的低いが、一方で日本では個人情報保護法があるため、データの二次利用や PMDA による査察等を踏まえて患者の同意について考える必要性があり、大きなハードルであった。今後レジストリを活用していく際にはプロセスを含めよりレジストリをベースにしたプロセスが発出されてくると、企業側としても導入しやすいものになると考える。

【講演 3】

演題名： レジストリデータを活用した事例－企業の経験「本邦 PMS データを活用した米国における Zilver PTX 適用拡大」

内容：クックメディカルジャパンとして、リアルワールドデータを活用して海外で適応拡大した例について説明する。本邦で実施した PMS データを海外の適応拡大に活用できた事例、そして日本では活用できなかった事例を共有する。

Zilver PTX は自己拡張型 Nitinol ステンツでパクリタキセルのみ薬剤を使っている。CE Marking は 2009 年、USA・日本では 2012 年に承認された。US に先駆けて承認されたことでかなり PMS に力をかけて行われた。最初の適応は適応血管径 4~7mm、そして長さは 140mm まで適応となっていた。大腿膝窩動脈の病変は血管全体を覆うことも多く、最初は 140mm まで使える承認をとったものの、もっと臨床的なニーズは幅広くあった。臨床現場では、より複雑な病変やより長い病変についてのデータの蓄積がある。臨床ニーズを受けて本社の方で病変長 300mm までの適応拡大をリアルワールドデータの活用でチャレンジすることになった。日本の PMS のデータも 900 症例以上、世界中では 2000 症例以上あった。

このリアルワールドデータを解析して、300mm までの病変長においても期待される性能・目標を達成することを確認した。PMS のデータも非常にきれいに結果として良好な成績を示すことができた。同じデータを使って国内においてもリアルワールドエビデンスを活用した適応拡大を目指した相談を行った。しかしながら、結果として、日本の GCP に合うかどうか調査するコストが見合わないのではないかとということで、開発を断念するに至った。

【講演 4】

演題名：本邦における臨床経験の実用－アカデミアからの要望

内容：Zilver PTX は米国に先駆けて日本で承認された。当時、適正使用指針や施設基準は全くない時代であり、PMS にはいろんな症例が入ることになった。しかし、日本でも経験がないわけではない。パクリタキセル関連のデバイス試験が 6 試験、非関連試験が 6 試験あって 2581 例の症例を個別に解析した事例がある。また、別の事例として、実臨床での抗血小板薬の投与を DAPT や単剤を全く制限せずに使用した症例が 6000 例以上あり、解析の結果、DAPT を短くすることで、虚血性イベントが増えずに出血イベントを減らすことが確認された。これを踏まえてガイドラインを改訂した結果、添付文書の記載を改訂することができた。このように後ろ向きのデータを使う事例がないわけではないが、前向きにリアルワールドデータを活用するためには目的が必要である。医療機関内でリアルワールドデータを構築するシステムが重要であり、そうした医療機関が評価されるようになれば実際のリアルワールドデータはさらに発展することになると思う。

【パネルディスカッション】

<何故日本で承認できなかったのか？>

仙土 市販後の臨床試験データに関し、海外の GCP 準拠ではあるが、申請するにあたり、日本の GCP に準拠した信頼性が担保できるか、その調査費と社内リソースから、最終的に企業側で、参考資料とする判断を行った（参考資料は GCP に掛かる必要がない）。

鈴木 今回の事例に関し、米国で既に承認されており、かつ 900 例以上の PMS データがあるにも関わらず活用できず、日本での承認を断念した例と理解している。この件について、既存のレジストリ活用に当たり、どこまで信頼性を担保する必要があるのかという基礎的な指針がなく、企業側から判断できないことが原因と考える。そのため、これらの考え方についてより広く周知されれば、今後の挑戦が加速するのではないか。

北山 同意見である。現在の対応として、GCP レベルが求められ、足りない点を PMDA と詰めているが、これらの考え方について公表されれば、より効率的な相談ができると考えている。

仙土 同意見である。その上で、そもそも GCP レベルを要求する必要があるのか疑問である。RWD レジストリに対し、現在から GCP 基準を要求することは体制的に難しい。

そのため、最低限のレベルがどのあたりかの線引きを用意いただけると、活用が進むと考える。

川原 同意見である。個別事例として、既存データが存在する場合、本邦の GCP レベルとの差分を確認し、添付するか、活用するか、報告書とするか、断念するか、を PMDA と相談している。

山元 弊社も同様であり、海外の臨床データがどの程度信頼性を持つか、どのように活用できるか検討している。以前の事例として、欧州の医師主導治験のデータに関し、信頼性を審査の中で相談しながら進めていた。

鈴木 レジストリは数多くのデータを持つ反面、各データの信頼性レベルが不透明であり、確認に時間と費用を要する点や、過去のレジストリデータの活用事例が少ない点から、企業側も利用を足踏みしている。そのため、ガイダンス等で示せると良いと考える。大石より医療機器ガイダンスの作製の話があったが、国際整合の点から作成されている、と考えると良いか？

大石 海外レジストリの活用に関する通知の作製も考えているが、医療機器は多様であるため、ガイダンスによって一律に基準を定めた場合、却って使用が厳しくなる恐れがあるため、まだ一律な基準を定めずに事例ごとに対応することで良いと考えている。PMDA として常に GCP レベルを求めているわけではなく、データ保有者に対し、信頼性として問題ないか (GCP が求めているレベルか) 確認が必要であり、その上で足りない情報を挙げてもらった上、結果に影響を与えるものかどうか相談が必要と考えている (確認プロセスの省略は現状許容できない)。

<今後レジストリを作る場合、最初から手順書等を整備してから作成した方が良いということか？>

川原 本件に関し、前セッションのアライアンスレジストリーが教材として適切と考えている。実臨床に沿った上で、臨床研究で求められる最低限の手順書等に関し、信頼性を調査することで教材たり得ると考えるため、今後のより広い周知を望む。

手順書等に関し、承認申請を目的とする場合、同意を取る必要が発生すると思うが、可能なのか？また、アメリカでは同意が不要だったということか？

北山 アメリカにおいても求められたが、法規制上問題なく、IRB での承認があるため、認められた。

中村 同意に関して目的がある場合は可能だが、包括的な同意が可能かどうかは大学ごとの規定によって変化する。またレジストリの場合、同意の際に 2 次利用に関する同意も必要になる (後からの同意は難しい)。既存のレジストリに関し、解析することを倫理審査委員での承認してもらうことになるかと考える。

高畑 アメリカで実施した試験において、FDA への提出に関する同意を取得したが、PMDA

の記載がない、と不満を示されたことがあるため、国内外と記載する方が無難である。
鈴木 これからのレジストリに関しては対応可能であるため、留意事項に関してあげていただくことで良いと考える。一方で過去のレジストリをどのように活用するかに関し、現段階の基準では手順書や同意の観点からハードルが多いと考える。

<レジストリの活用に関し、そもそも生データが改ざんされていないかどうか重要なのでは？GCP 準拠に関しても生データの改ざんがなければ（データの利活用はケースバイケースだが）使えるのでは？>

仙土 データに関して現在 EDC が主流であることから、システムとして改ざんは難しいと考えている。しかしそれらの信頼性調査を実施することに社内リソースが割かれること、及び日本と海外での基準の差が問題であるため、何が本質であるか明確にできれば、海外からも日本という市場が魅力的になると考える。

N 数が少なく、前向きな比較試験が実施できない場合、まずは承認拒否要件から考えて有効性・安全性が確認出来ないことはないという理由で承認した上で、市販後レジストリでデータを集めるということが良いのでは？

中村 比較的広く承認を取ったうえで、限られた施設内でのデータを以て添付文書を変えていくというのが今後のやり方になると考える。

鈴木 過去のレジストリに関し、その信頼性を第三者にどのように証明すれば良いか、難しいところである。レジストリの今後の活用に関し、まず添付文書の改訂に活用できるため、企業に協力いただいた上で、プラットフォームを揃えていきたい。また PMS に関し、日本において保険が付かない状況であるため、市販後調査の効率化を目的とし、学会レジストリを最大限活用するという方針も良いと考える。その上で、可能であれば承認申請にも使用が可能となるように、どこまでに信頼性担保が必要か、現場の悩みも聞きつつ、産・官・学で解決に向けて議論していきたい。

池田 そもそも医師自身が行っている臨床研究において改ざんする意味がなく、通常手順書等は用意されないが、利用価値は存在するため、承認申請以外の活用法の検討は重要と考える。ところで、ガイダンスをまだ示す段階でないという話だが、最低限のラインぐらいは示しても良いのではないかと？

大石 現在の Q&A に盛り込むべき内容に関して記載している。その他、機器として特徴的な内容があれば記載してほしい。

白土 我々が用いたい国内データに関し、もう 1 度臨床研究をやらせるというのは非効率的であり、どこまで活用できるかの最低限はあった方が良く考える。そのため、このような場での議論を今後も続けていきたい。

<アライアンスレジストリーに関し、既に PMDA で合意済みの内容に関し、別の企業が同じ内容を持ってきた場合、もう一度最初から調査を行うのか？手順書において、初期のもの

で合意できていた場合、どこまでの改訂が加わると再度の調査が必要になるのか？>

大石 全く同じ製品・調査であるならば同じと説明できるが、別の製品であるならば、同じ SOP を使用したか調べないと分からない。大きく変わらなければ同一と言えるかもしれないが、詳細な方針に関しこの場で述べることはできない。

石井（観客席） レジストリ活用に関し、申請者がレジストリの正しさを証明できなければいけないのではないかと考える。審査側として、個別症例の確認ができなければ困るため、レジストリの品質は各社で担保していただきたい。

以上