

日本臨床試験学会第 16 回学術集会総会
令和 7 年 2 月 28 日, 横浜

シンポジウム「これからの臨床試験を共に考える ～新たな医療技術の適正な評価に向けて～」

NRMDとREAP

日本再生医療学会が構築・運用する再生医療等の臨床データベース

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

日本再生医療学会 理事・データベース委員会副委員長・再生医療等適正性評価委員会副委員長

筆頭演者のCOI開示：開示すべきCOI関係にある団体、事項等はありません。なお、本発表で述べられている見解は発表者の私見であり、日本再生医療学会又は国立医薬品食品衛生研究所若しくは厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。

日本再生医療学会が構築運用を行っている再生医療等データ登録システム

NRMD

- NRMD/CR
- NRMD/PMS
- 入力項目策定

臨床研究や治験、先進医療を登録するプラットフォーム（2017年10月～）

薬事承認後の製造販売後調査を登録するプラットフォーム（2018年3月～）

レジストリ協議会：登録項目の確認や検討を行う日本医学会の協議会

REAP

- REAP
- 入力項目策定

治療（主にいわゆる自由診療）を登録するプラットフォーム（2023年3月～）

関連学会合同WG：登録項目の確認や検討を行う日本再生医療学会のWG

利用しているプラットフォーム（EDC等）は特段の違いはありません。

NRMDとREAPの切り分け

再生医療等データ登録システム

サービス名称	再生医療等データ登録システム				
	REAP (Regenerative medicine Evidence Accumulation Platform)	NRMD (National Regenerative Medicine Database)			
主目的	再生医療等の検証	再生医療等の 開発・評価	再生医療等製品の薬事開発		
法律	再生医療等の安全性確保等に関する法律 (通称：再生医療等安全性確保法、 安確法)		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 (通称：医薬品医療機器等法、 薬機法)		
適応対象	【安確法】 特定細胞加工物を用いた治療 (自由診療)	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="1095 882 1429 1196" style="width: 50%; text-align: center;"> NRMD/CR 【安確法】 特定細胞加工物を用いた臨床研究 ・先進医療 </td> <td data-bbox="1429 882 2425 1196" style="width: 50%; text-align: center;"> 【薬機法】 再生医療等製品の 医師主導治験 ・企業主導治験 </td> </tr> </table>		NRMD/CR 【安確法】 特定細胞加工物を用いた 臨床研究 ・ 先進医療	【薬機法】 再生医療等製品の 医師主導 治験 ・企業主導 治験
NRMD/CR 【安確法】 特定細胞加工物を用いた 臨床研究 ・ 先進医療	【薬機法】 再生医療等製品の 医師主導 治験 ・企業主導 治験				
入力項目策定	再生医療等治療関連学会合同WG	日本医学会 レジストリ委員会WG			

1. NRMDの概要とその構築の背景

NRMDとREAPの切り分け

再生医療等データ登録システム

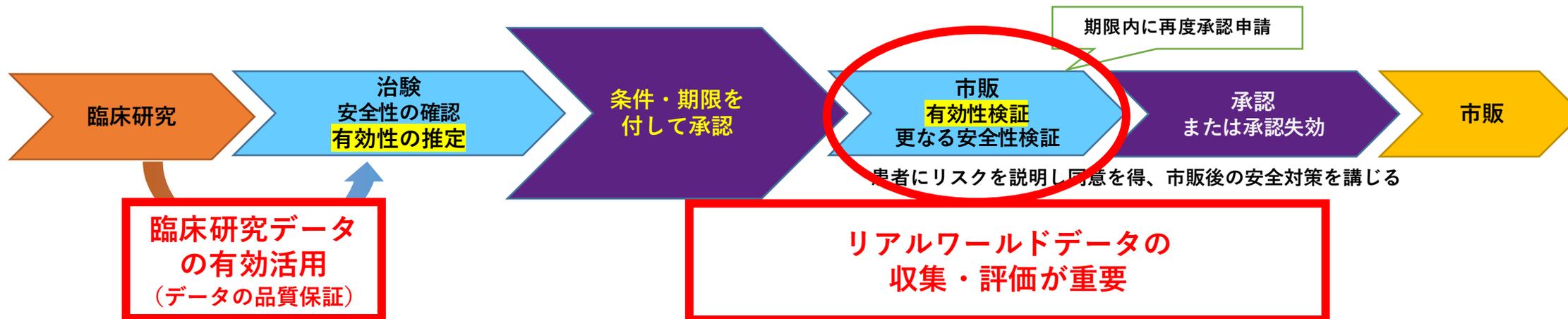
サービス名称	再生医療等データ登録システム		
主目的	REAP (Regenerative medicine Evidence Accumulation Platform)	NRMD (National Regenerative Medicine Database)	
法律	再生医療等の検証	再生医療等の 開発・評価	再生医療等製品の薬事開発
適応対象	再生医療等の安全性確保等に関する法律 (通称：再生医療等安全性確保法、 安確法)	医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (通称：医薬品医療機器等法、 薬機法)	
入力項目策定	【安確法】 特定細胞加工物を用いた治療 (自由診療)	NRMD/CR 【安確法】 特定細胞加工物を用いた 臨床研究 ・ 先進医療 【薬機法】 再生医療等製品の 医師主導治験 ・ 企業主導治験	NRMD/PMS 【薬機法】 再生医療等製品の 製造販売後調査 (PMS)
入力項目策定	再生医療等治療関連学会合同WG	日本医学会 レジストリ委員会WG	

再生医療等製品の開発に関する規制上の2つの大きな課題

□ 従来の承認までの道筋



□ 再生医療等製品の早期実用化に対応した承認制度 (H26.11~)



「再生医療製品患者登録システムの在り方に関する検討会・体内埋植型医療機器患者登録システムの在り方に関する検討会報告書」（厚生労働省, 2014.7.4）

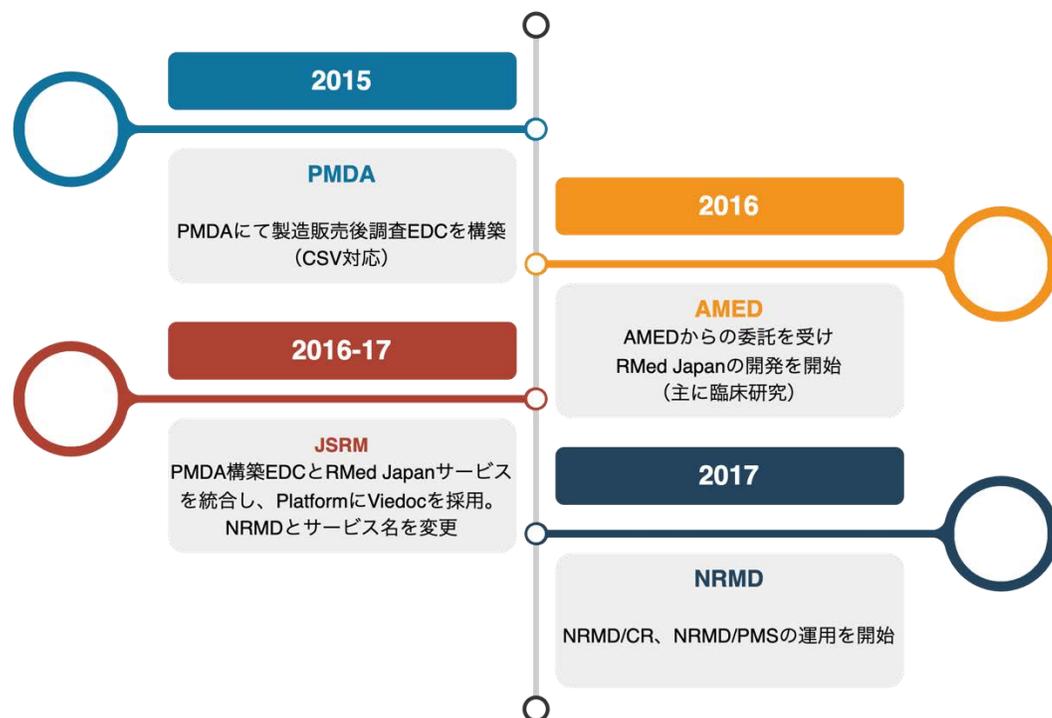
“再生医療等製品や体内埋植型医療機器については、多種多様な製品が想定され、さらに製品毎の使用患者の数が必ずしも多数ではないこと等を踏まえると、製造販売業者が製品毎に患者登録システムを構築するのではなく、医療機関、学会、製造販売業者及び行政が協力して、横断的な患者登録システムを構築し、利活用することが効率的である”

NRMD ***National Regenerative Medicine Database***

◆ 日本再生医療学会（JSRM）が管理主体となる2つのデータベースからなる一連のプラットフォームの総称

 NRMD/CR 再生医療等臨床研究用データベース（治験・治療登録データも含む）

 NRMD/PMS 再生医療等製品製造販売後調査用データベース



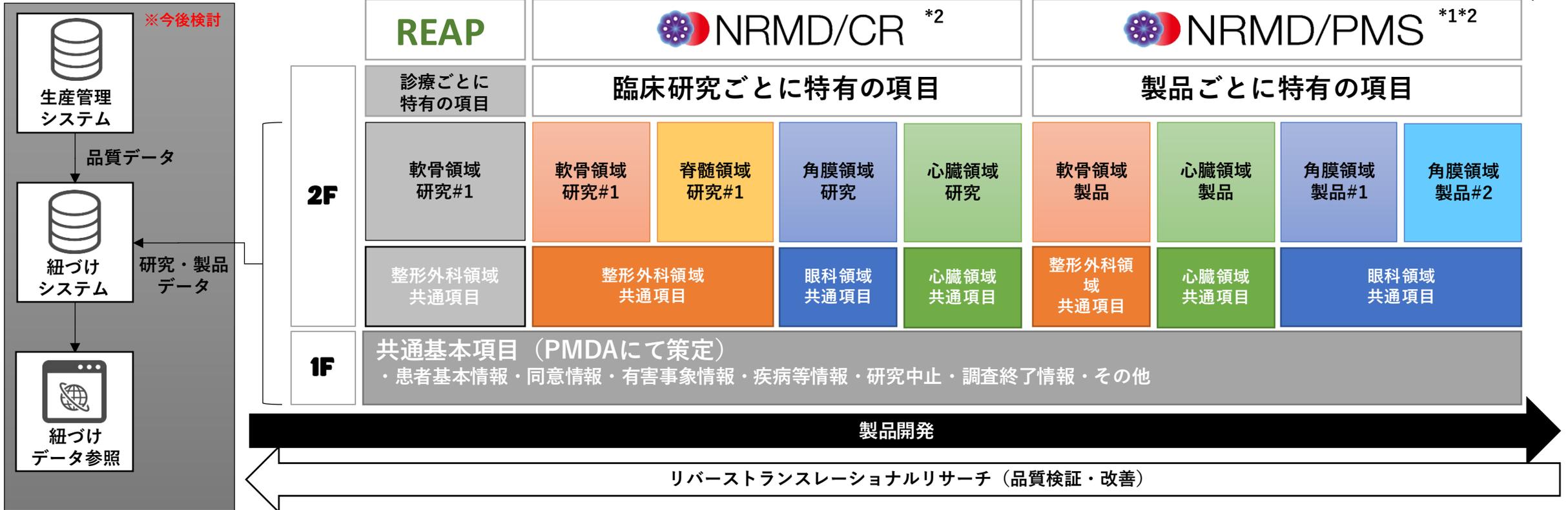
ViedocにはEDC以外にも複数サービスがあり、活用することも可能。

2. 入力項目の策定：再生医療等レジストリ協議会

NRMD・REAPの構造



連携
(項目検討)



REAP・NRMD/CRにもCSV(Computerized System Validation)を適用 (=データ品質保証) することで、リアル・ワールドデータの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。(CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始)

*1: NRMD/PMSはPMDAからJSRMにシステム貸与
*2: NRMDはAMEDからの構築・整備に関する委託費により構築 (~R2年度)

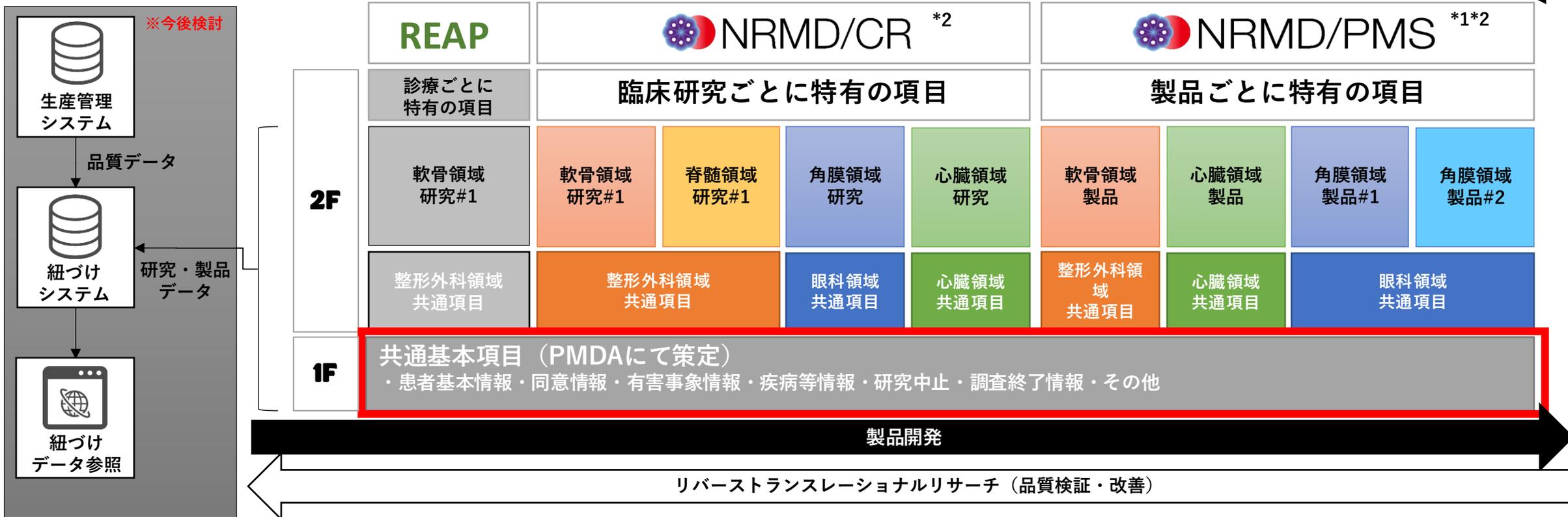
1F：共通基本項目




日本医学会
The Japanese Association of Medical Sciences

再生医療等レジストリ協議会

連携 (項目検討)



REAP・NRMD/CRにも**CSV(Computerized System Validation)**を適用 (=データ品質保証) することで、リアル・ワールドデータの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。(CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始)

*1：NRMD/PMSはPMDAからJSRMにシステム貸与
 *2：NRMDはAMEDからの構築・整備に関する委託費により構築 (~R2年度)

1F：共通基本項目（PMDAとの協議で定められた横断的共通項目）



カテゴリー	項目
基本情報	同意有無、同意取得日、製造販売後調査フラグ、生年月日、性別、使用日又は使用開始日、使用時間又は使用開始時間、身長、体重、原疾患、既往歴、合併症、アレルギー、具体的なアレルギー内容
定期調査情報	実施の有無、観察日
有害事象・不具合情報	有害事象の発生の有無、有害事象名、発現日、重篤性、有害事象に対する処置等、具体的な内容、転帰日、転帰、詳細状況、因果関係評価、有害事象に対する意見、不具合等の発生有無、不具合名、発生日
調査終了情報	調査終了日、調査終了理由、詳細状況

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0036.html>

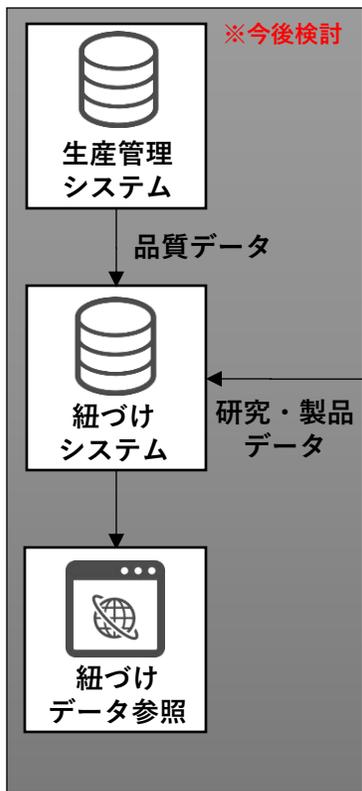
2F：研究・製品ごとの固有の項目



日本医学会
The Japanese Association of Medical Sciences

再生医療等レジストリ協議会

連携
(項目検討)



	REAP	NRMD/CR *2				NRMD/PMS *1*2			
	診療ごとに特有の項目	臨床研究ごとに特有の項目				製品ごとに特有の項目			
2F	軟骨領域研究#1	軟骨領域研究#1	脊髄領域研究#1	角膜領域研究	心臓領域研究	軟骨領域製品	心臓領域製品	角膜領域製品#1	角膜領域製品#2
	整形外科領域共通項目	整形外科領域共通項目		眼科領域共通項目	心臓領域共通項目	整形外科領域共通項目	心臓領域共通項目	眼科領域共通項目	
1F	共通基本項目 (PMDAにて策定) ・患者基本情報・同意情報・有害事象情報・疾病等情報・研究中止・調査終了情報・その他								
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="border-top: 2px solid black; width: 80%;"></div> <div style="font-weight: bold;">製品開発</div> </div>									
リバーストランスレーショナルリサーチ (品質検証・改善)									

臨床研究データベースにも**CSV(Computerized System Validation)**を適用 (=データ品質保証) することで、リアル・ワールドデータの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。
(CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始)

*1： NRMD/PMSはPMDAからJSRMにシステム貸与
 *2： NRMDはAMEDからの構築・整備に関する委託費により構築 (~R2年度)

従来

審査の過程で議論・決定

従来、製造販売後調査の入力項目については
製造販売業者が審査の過程でPMDAと議論し決定

- NRMDを利用いただく製造販売業者、大学、研究機関の利用者については製造販売後調査の議論とデータシステムの構築との齟齬
- NRMD/CRとNRMD/PMSへの様々なデータの蓄積と将来の利活用にむけて登録データの項目に一貫性・整合性を持たせる必要性

2021



日本医学会
The Japanese Association of Medical Sciences

レジストリ協議会発足

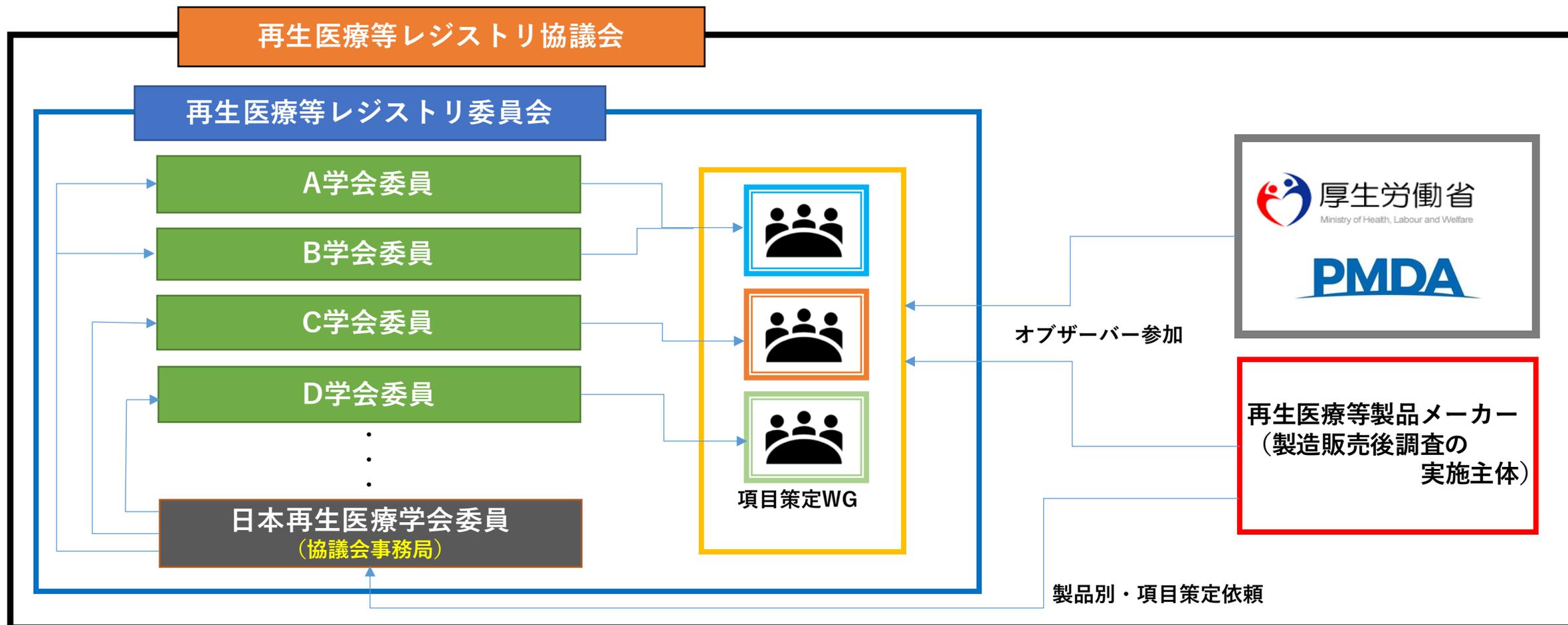
- 日本医学会に再生医療等レジストリ協議会が組織される

現在

レジストリ協議会内で議論・決定

- 再生医療等レジストリ協議会の中にある委員会が、
入力項目の策定において製造販売業者、大学、研究機関の利用者と伴走する仕組み

再生医療等レジストリ協議会の組織

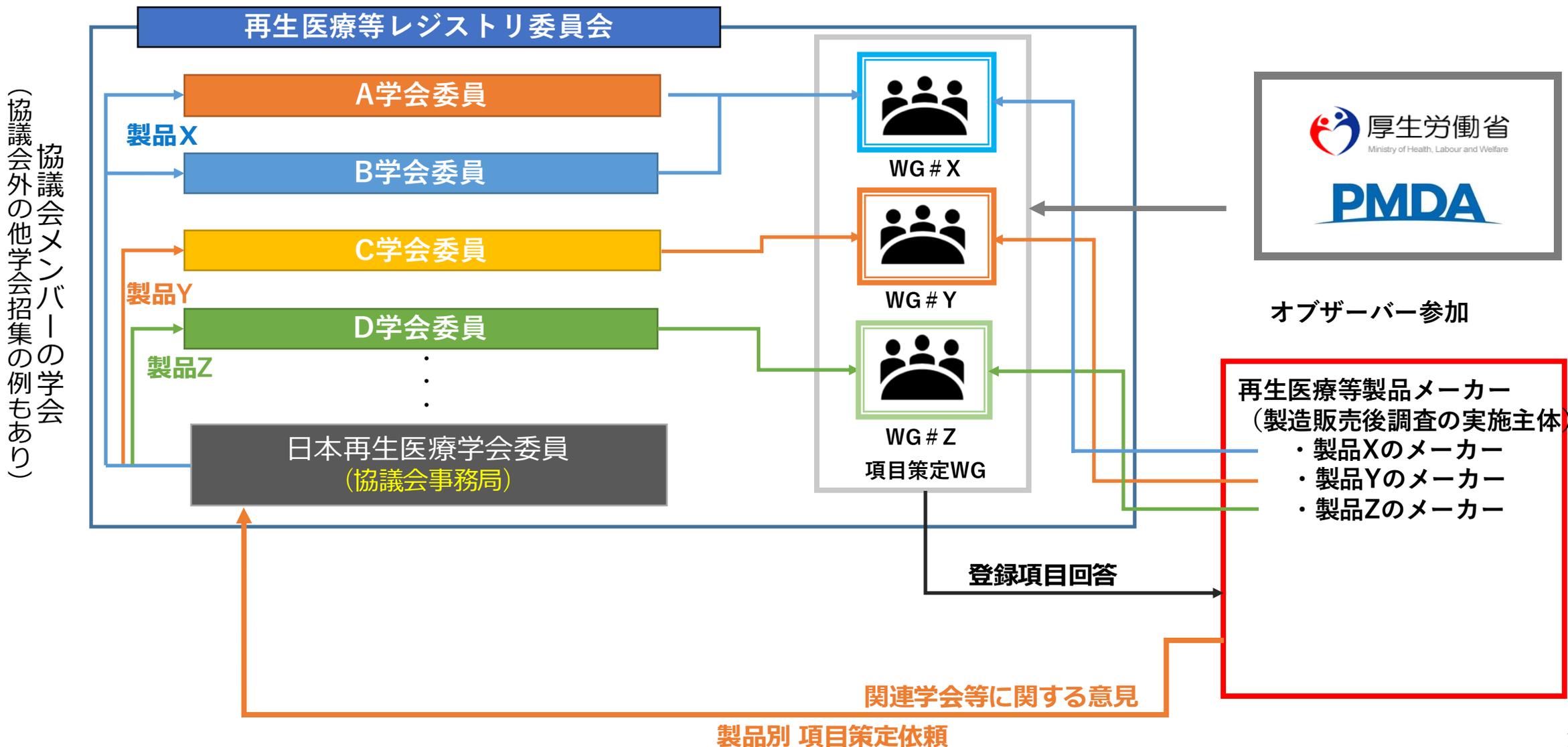


再生医療等レジストリ委員会の構成



学会名	備考	学会名	備考
日本医学会	委員長	一般社団法人日本神経学会	
一般社団法人日本血液学会		公益社団法人日本リハビリテーション医学会	
一般社団法人日本内科学会		一般社団法人日本肝臓学会	
一般財団法人日本消化器病学会		一般社団法人日本形成外科学会	
一般社団法人日本循環器学会		一般社団法人日本消化器外科学会	
一般社団法人日本外科学会	副委員長	一般社団法人日本消化器内視鏡学会	
公益社団法人日本整形外科学会		一般社団法人日本移植学会	
公益財団法人日本眼科学会		特定非営利活動法人日本心臓血管外科学会	
公益社団法人日本皮膚科学会		一般社団法人日本脳卒中学会	
特定非営利活動法人日本胸部外科学会		一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会	
一般社団法人日本脳神経外科学会		一般社団法人日本再生医療学会	事務局

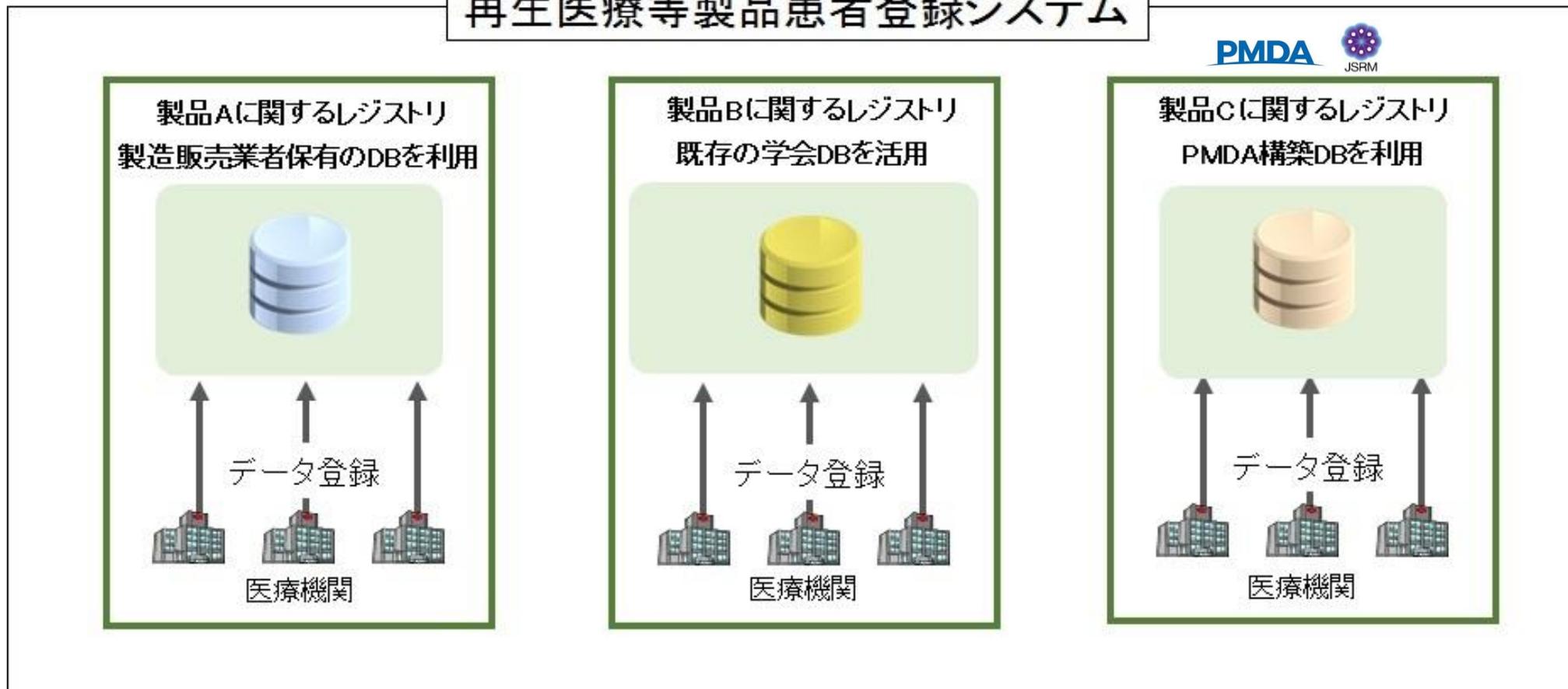
再生医療等レジストリ委員会体制図（製造販売後調査）



再生医療等製品患者登録システムの3つのタイプ (製造販売業者はいずれかを選ぶ)

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0036.html>

再生医療等製品患者登録システム

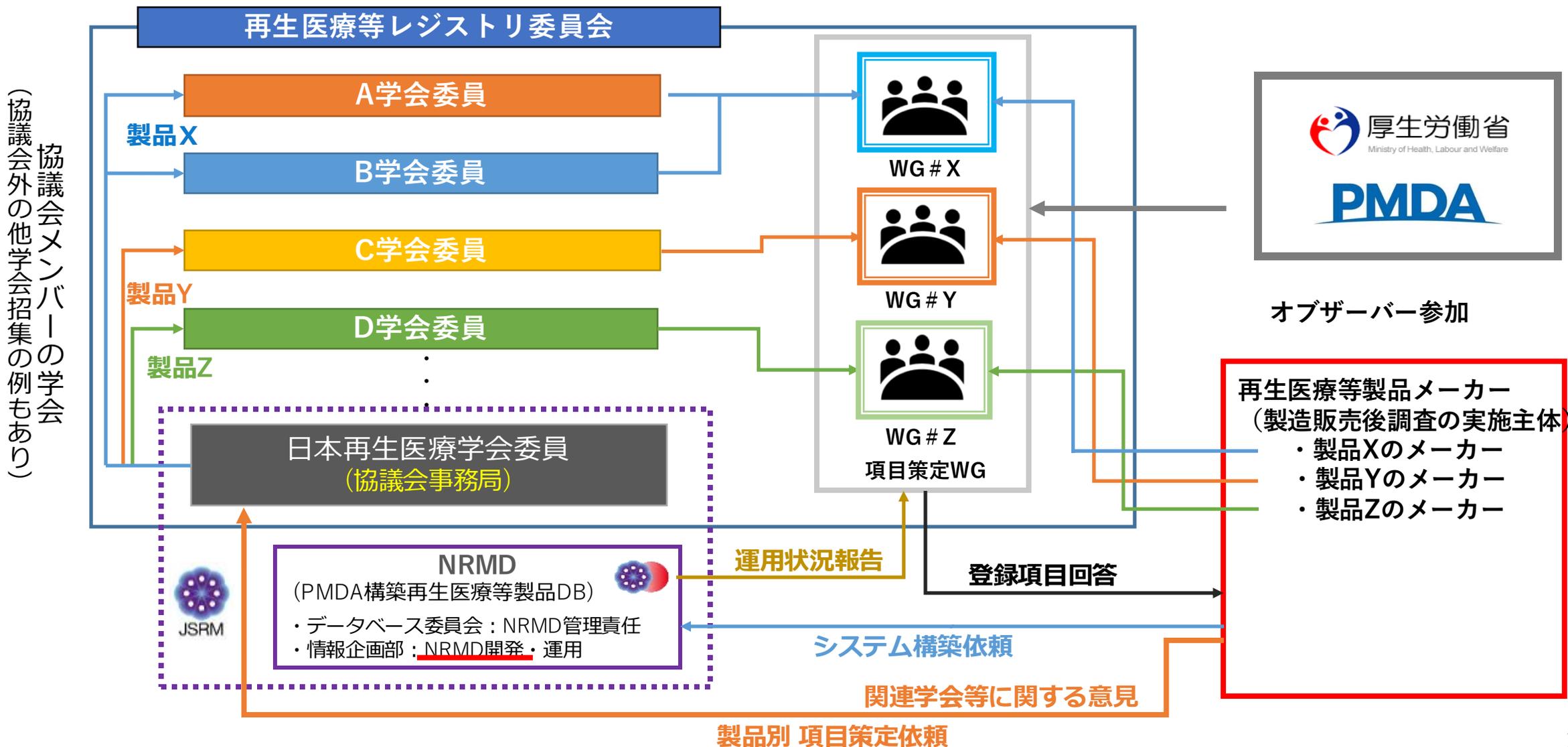


(例) ジェイス®
[J-TEC]

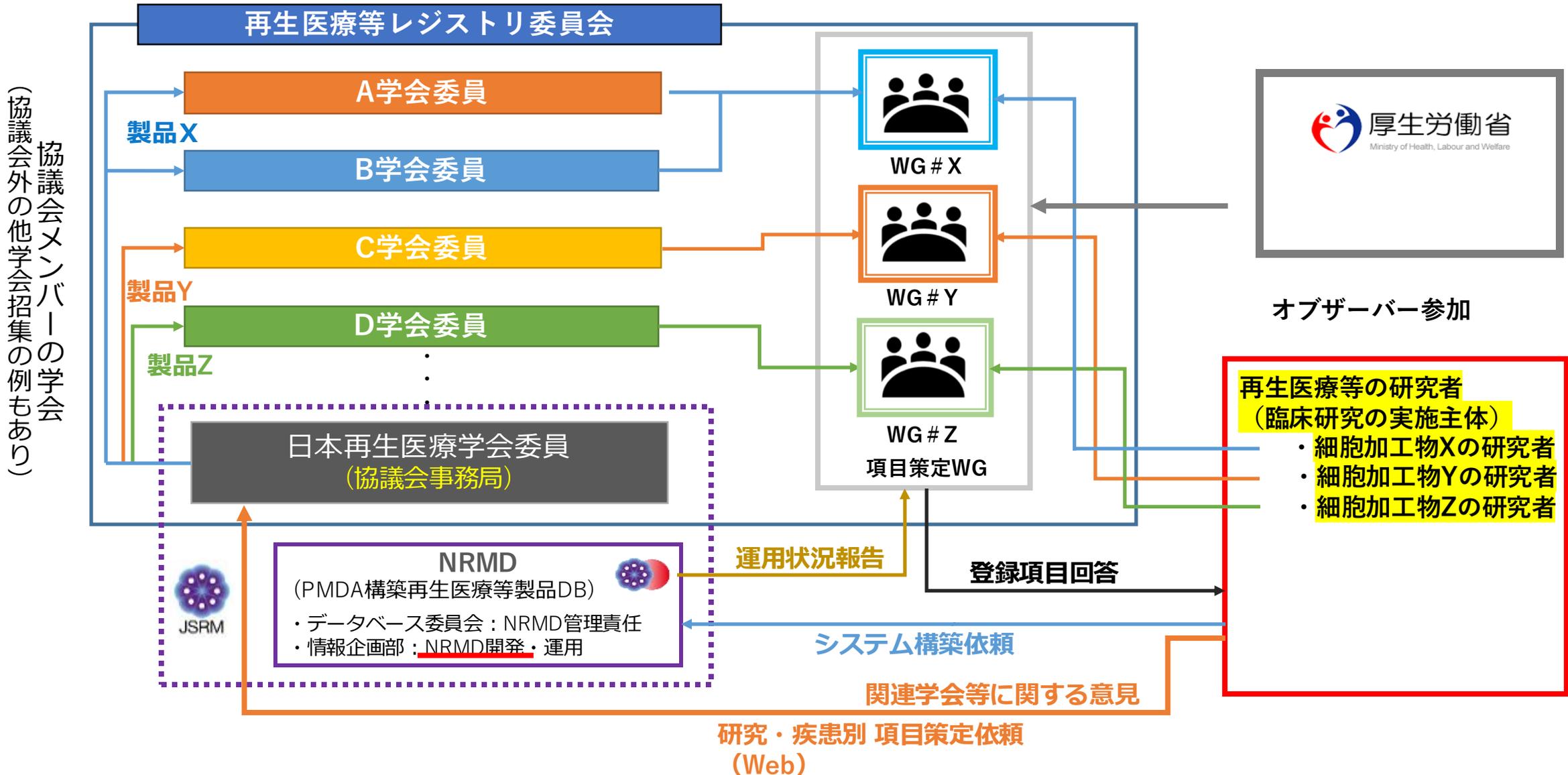
(例) FormsNet3SM
[CIBMTR/日本輸血・細胞治療学会]

 NRMD/PMS

再生医療等レジストリ委員会体制図（製造販売後調査）



再生医療等レジストリ委員会体制図 (臨床研究)



患者登録システムへの参加等について（抜粋）

「再生医療等製品患者登録システムへの参加等について（依頼）」（平成29年9月28日薬生安発第0928号）

再生医療等製品の市販後の安全性等の検証が円滑になされるよう、フォローアップする体制や環境を整備する必要があることから、厚生労働省において「再生医療製品患者登録システムのあり方に関する検討会」が開催され、平成26年6月、同検討会の報告書において、再生医療等製品の有効性及び安全性情報を収集する患者登録システム（以下「患者登録システム」という。）の構築が提言されました。当該提言を受け、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において、患者登録システムに使用するデータベースが構築され、今般、一般社団法人日本再生医療学会の再生医療等製品に関するデータベースである「National Regenerative Medicine Database」（以下「NRMD」という。）の一部（NRMD/PMS）として運用されることとなりました。

我が国における再生医療等製品の安全性等の検証のためには、「医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドラインについて」（平成22年10月21日付け薬食監麻発1021第11号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）に準拠した患者登録システムの充実が重要です。また、医学的に意義のある安全性及び有効性の評価を行うためには、法に基づく製造販売承認を受けた製品に関する患者登録のみならず、対照となる患者の情報が不可欠です。このため、**多くの医療機関に本患者登録システムの御協力**をいただくこと、並びにNRMDの一部として本患者登録システムと一体で運用される再生医療等臨床研究データベース（NRMD/CR）も併せて御協力をいただきたいと思います。

3. REAPの概要とその構築の背景

NRMDとREAPの切り分け

再生医療等データ登録システム

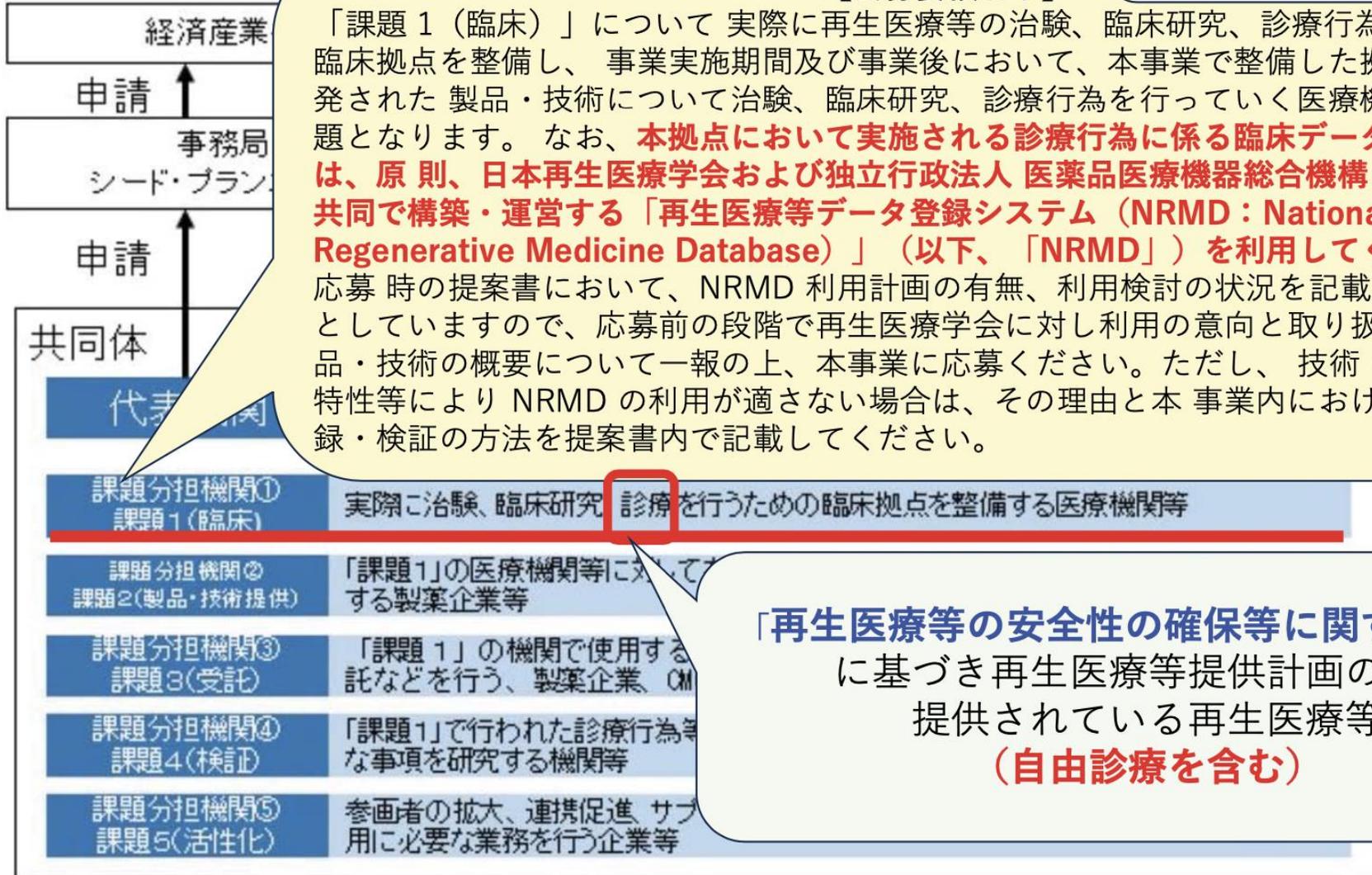
サービス名称	REAP (Regenerative medicine Evidence Accumulation Platform)		NRMD (National Regenerative Medicine Database)	
主目的	再生医療等の検証		再生医療等の開発・評価	再生医療等製品の薬事開発
法律	再生医療等の安全性確保等に関する法律 (通称：再生医療等安全性確保法、 安確法)		医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (通称：医薬品医療機器等法、 薬機法)	
適応対象	【安確法】 特定細胞加工物を用いた治療 (自由診療)		NRMD/CR 【安確法】 特定細胞加工物を用いた 臨床研究 ・ 先進医療	NRMD/PMS 【薬機法】 再生医療等製品の 製造販売後調査 (PMS)
入力項目策定	再生医療等治療関連学会合同WG		日本医学会 レジストリ委員会WG	

令和4年度第二次補正予算 再生・細胞医療・遺伝子治療の社会実装に向けた支援策

【日本再生医療学会の立場】
積極的に協力。本事業でのシステム構築・運用の収入はNRMDの維持管理に有益でもある。

【公募要領より】

「課題1（臨床）」について 実際に再生医療等の治験、臨床研究、診療行為を行うための臨床拠点を整備し、事業実施期間及び事業後において、本事業で整備した拠点において開発された製品・技術について治験、臨床研究、診療行為を行っていく医療機関等が担う課題となります。なお、**本拠点において実施される診療行為に係る臨床データの登録・検証は、原則、日本再生医療学会および独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）が共同で構築・運営する「再生医療等データ登録システム（NRMD：National Regenerative Medicine Database）」（以下、「NRMD」）を利用してください。**応募時の提案書において、NRMD 利用計画の有無、利用検討の状況を記載いただくこととしておりますので、応募前の段階で再生医療学会に対し利用の意向と取り扱う予定の製品・技術の概要について一報の上、本事業に応募ください。ただし、技術・モダリティの特性等により NRMD の利用が適さない場合は、その理由と本事業内におけるデータ登録・検証の方法を提案書内で記載してください。



「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」
に基づき再生医療等提供計画の下で提供されている再生医療等
(自由診療を含む)

REAPの概要とその背景



NEEDS

- 再生医療等の適正性を確保するためには、自由診療についてもレジストリを構築し、エビデンスの蓄積が必要。

現状・課題

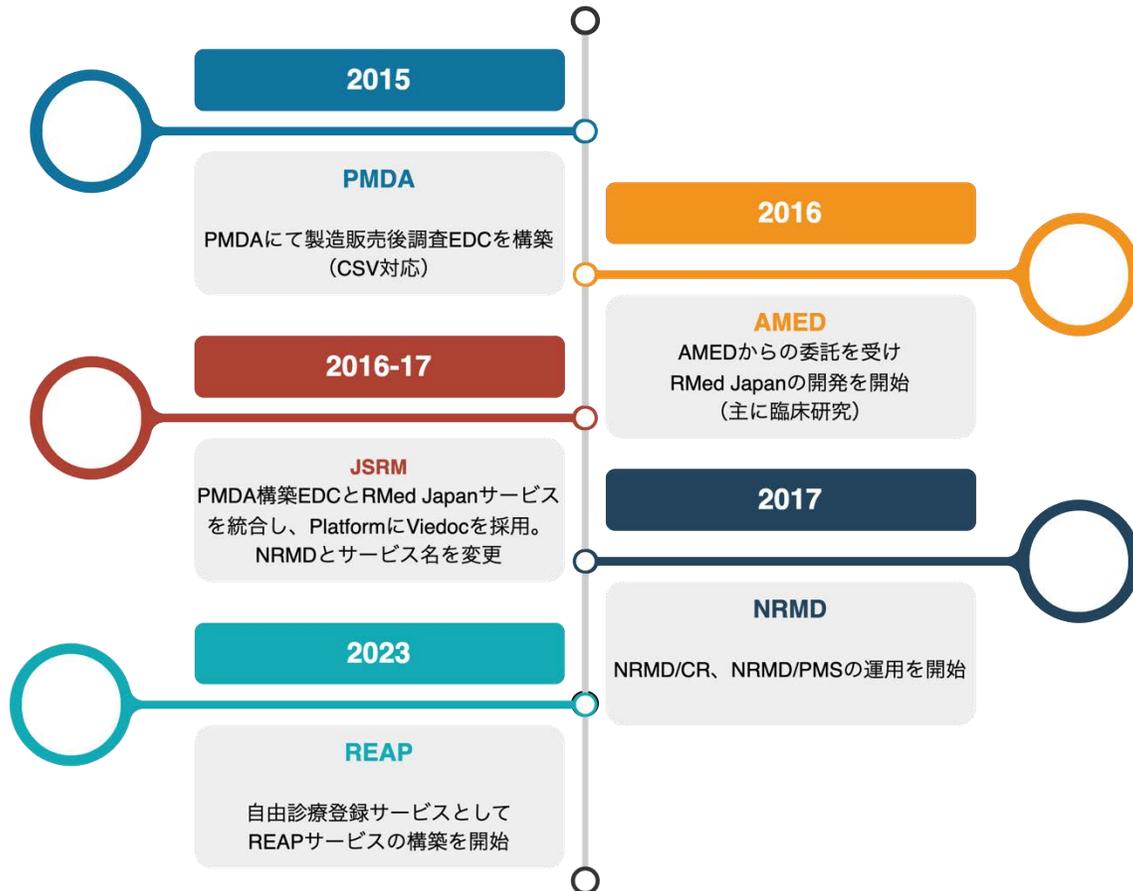
- 日本再生医療学会が構築、運用をしているNRMDは、臨床研究・先進医療・治験・製造販売後調査のデータを登録することを目的としており、自由診療（及び腓島移植のような安確法下で実施される保険診療）は想定されていない。
- 日本医学会はNRMD構築スキームのレジストリ協議会で関与しているが、現行制度下で自由診療として実施されている再生医療等について協議会を通じて支援することは困難との意見があり、NRMDで自由診療向けのサービスを展開することは混乱を招く恐れがあった。
- 自由診療については日本医学会のレジストリ協議会を介さない枠組み、つまりNRMDから独立したシステムが必要。

対策

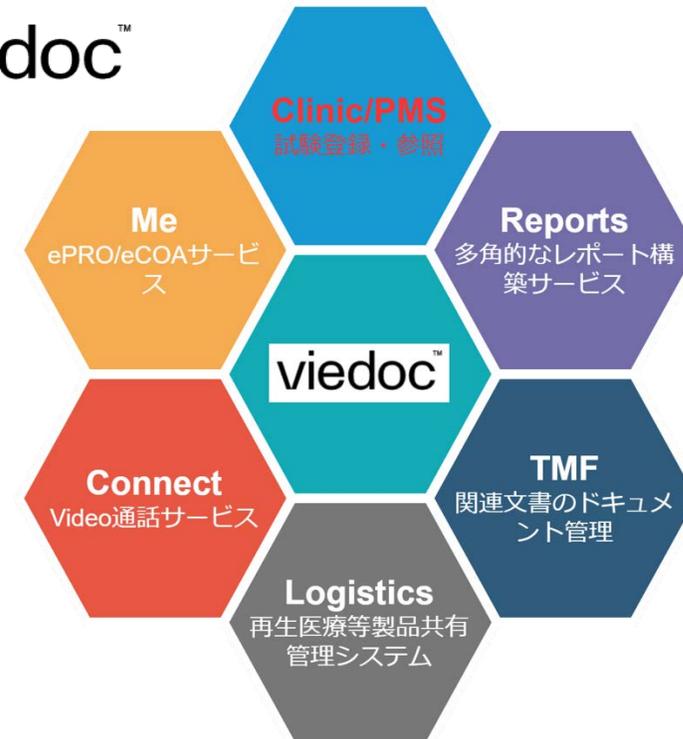
- 自由診療のレジストリシステム **REAP** (Regenerative medicine Evidence Accumulation Platform) を構築。

REAP *Regenerative medicine Evidence Accumulation Platform*

◆ 日本再生医療学会（JSRM）が管理主体となる自由診療等の再生医療等データ登録

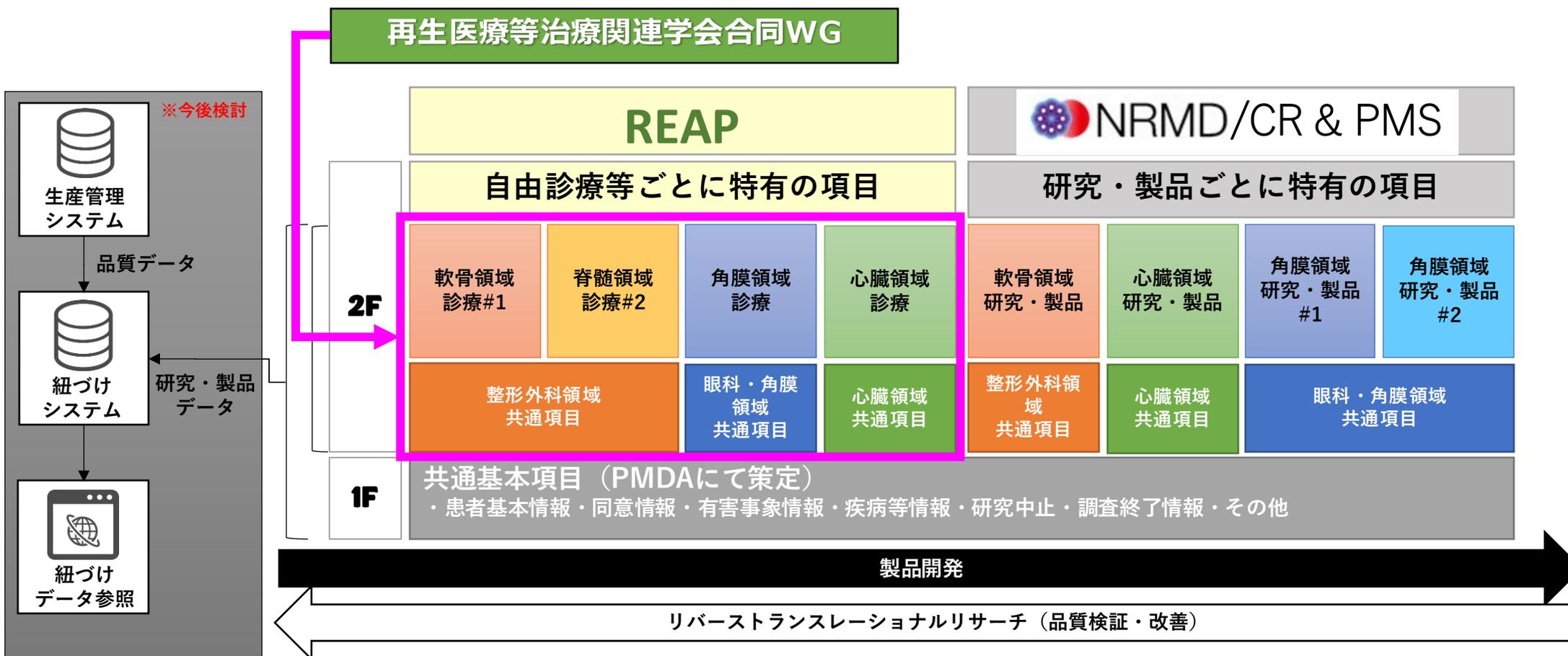


viedoc™



ViedocにはEDC以外にも複数サービスがあり、活用することも可能

NRMDとREAPの関係性



臨床研究データベースにもCSV(Computerized System Validation)を適用 (=データ品質保証) することで、リアル・ワールドデータの、製品開発・リバーストランスレーショナルリサーチへのシームレスな利活用を実現する。(CRは平成29年10月より運用開始、PMSは平成30年3月より運用開始)

4. NRMD・REAPの運用・活用

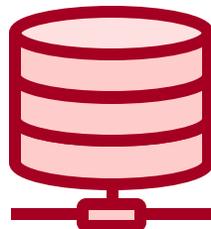
REAP



NRMD/CR

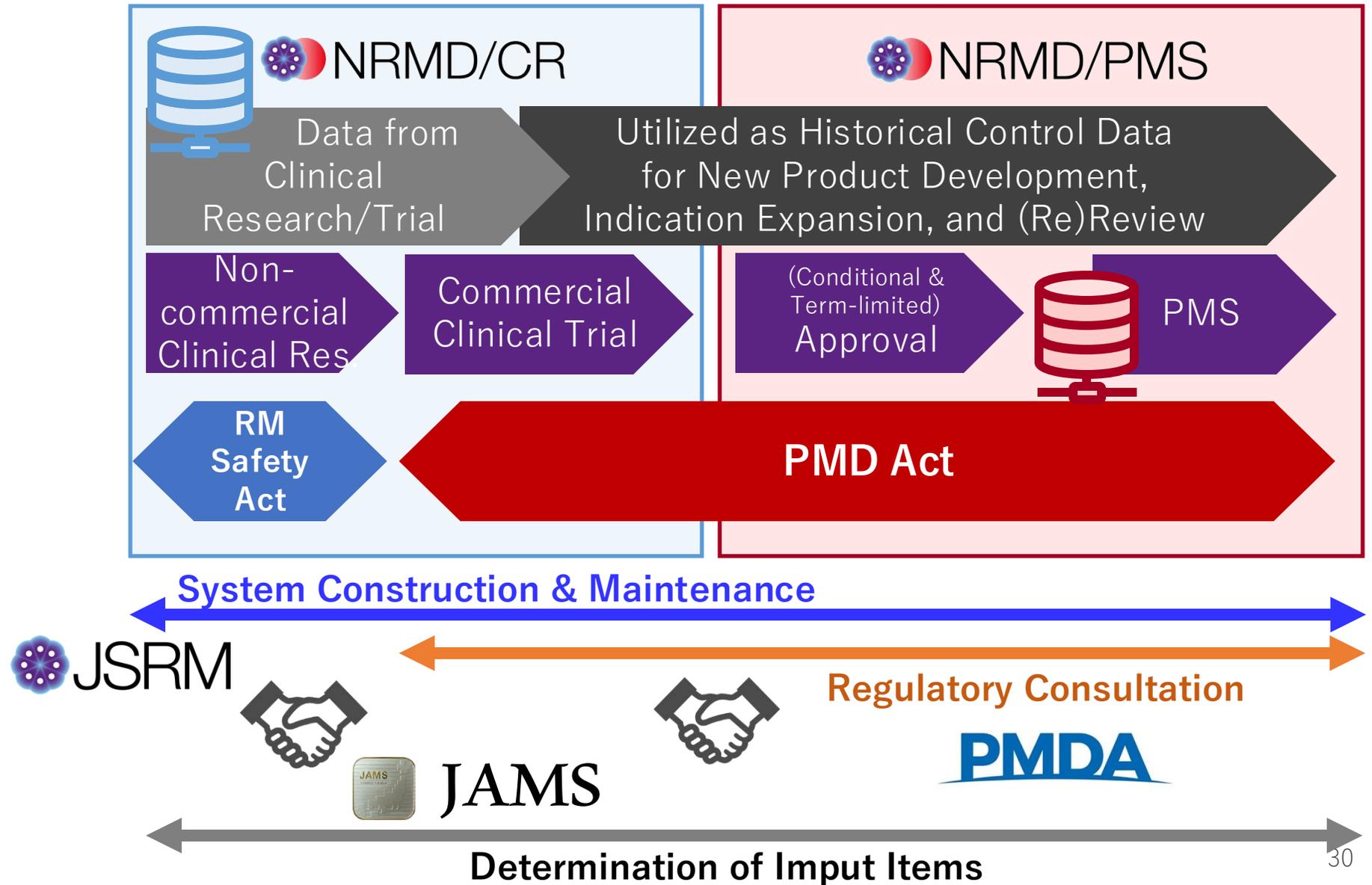


NRMD/PMS

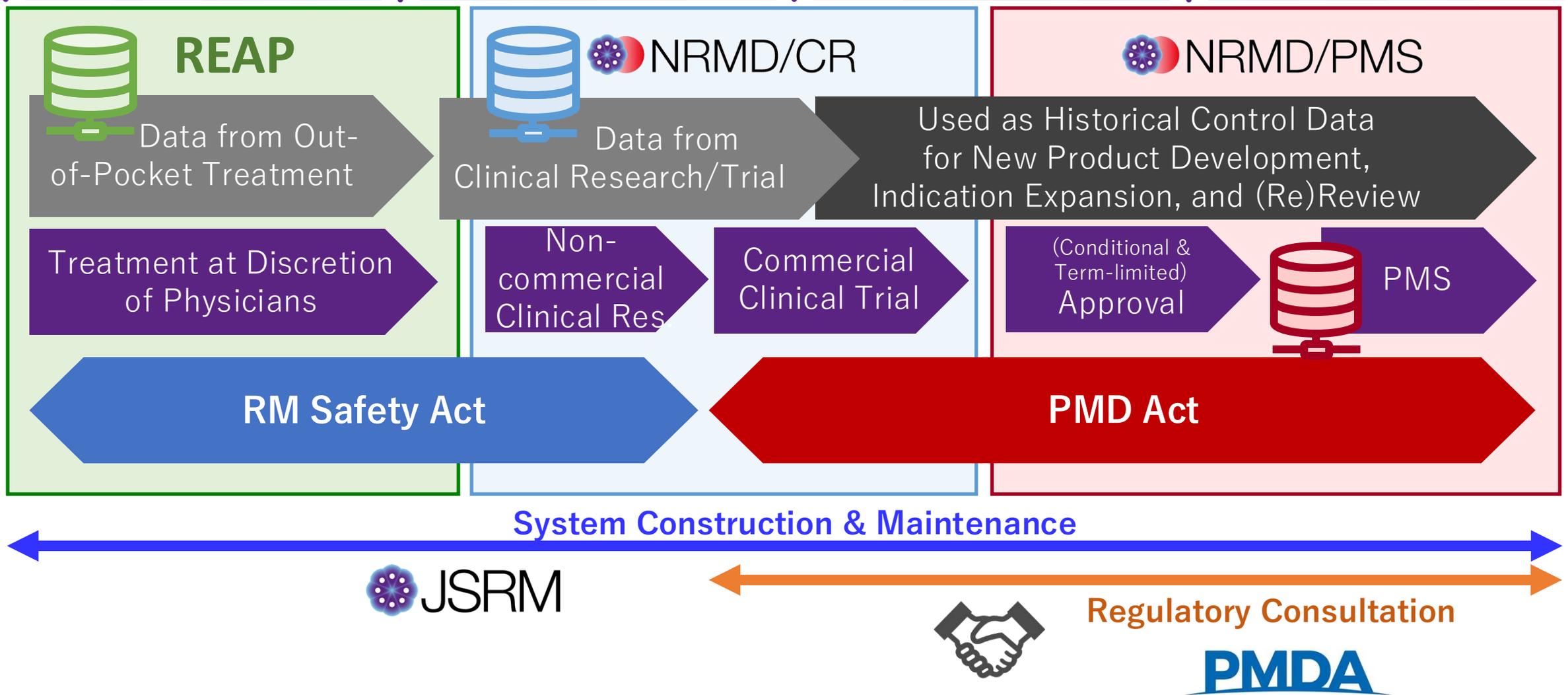


1. **REAP** や **NRMD/CR** でも、薬機法上の製造販売後調査・試験の実施の基準（**GPSP, Good Post-marketing Study Practice**）**適合**のCSV（Computerized System Validation）対応データとすることにより、データ品質を保証
2. 対照群の設定が可能な臨床研究に関しては、**対照群のデータも同様の品質で登録**
3. **過去の対照群のデータ**を、以降の臨床研究／製造販売後調査（PMS）における**ヒストリカルコントロールとして活用**
4. 対照群の設定が困難な製品については、**PMSに重点を置いた研究開発デザインを設定**することで、RCT（ランダム化比較試験）に依存しない円滑な製品化を支援

Integrated use of NRMD/CR, and NRMD/PMS



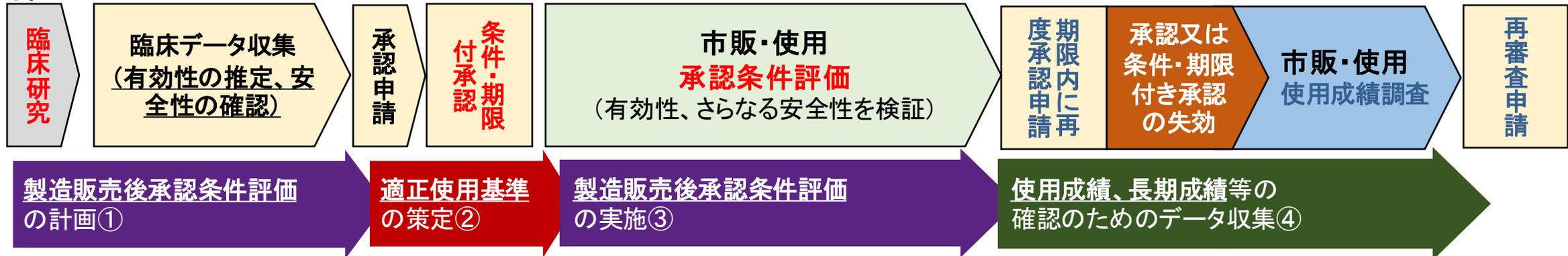
Integrated use of REAP, NRMD/CR, and NRMD/PMS



条件・期限付承認の望ましい開発像

■再生医療等製品条件期限付承認制度

均質でない再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、短期間で有効性を推定。安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。製品の不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。



①③製造販売後承認条件評価

- 開発段階で、関連する学会との連携の上で、**製造販売後承認条件評価**(市販後のデータ収集・評価など)を計画し、製造販売後のリスク分析に関する資料として申請資料に添付。
- 製造販売後承認条件評価を適切に実施することを前提として、**安全性、有効性等を確認し**、条件及び期限を付して承認。
- 製造販売後承認条件評価を承認条件とすることで、その実施を担保。
- 関連する学会と連携の上で、学会が構築するレジストリーにより収集された市販後データを製造販売後条件評価に活用(外部対照症例のデータも収集)

②適正使用基準

- 申請段階で、関連する学会との連携の上で、**適正使用基準**(実施医、実施施設、対象患者等の要検討)の策定を行う。
- 治験の段階から市販後の製品の適正使用方法策について、学会と連携を図る。
- 市販後の適正使用のための検査項目については、製造販売後承認条件評価項目基本計画に記載することで、実施目的を明確化。

④使用成績調査

- 市販後データについては、学会が構築するレジストリーにより収集し、再審査データとして利用。

関連する学会と連携
(イメージ)



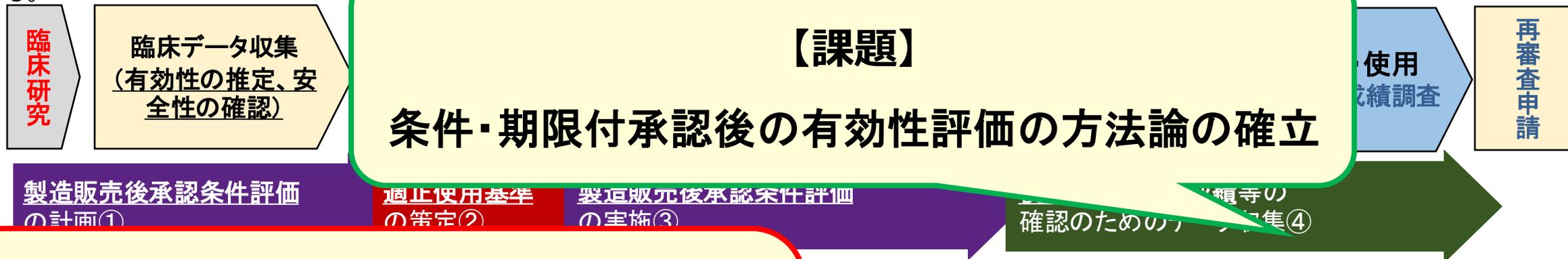
A学会
B学会
C学会

レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用

*CSV(Computerized System Validation)対応

■再生医療等製品条件期限付承認制度

均質でない再生医療等製品については、一定数の限られた症例から、短期間で有効性を推定。安全性については、急性期の副作用等は短期間で評価を行うことが可能。製品の不均質性、製造能力、作用機序、適用患者数、製品の臨床的位置付け等を考慮すると、臨床データの収集・評価には制限がある。



データを溜める容器はできたが、蓄積されたデータは、評価期間中又は論文執筆中のため、当面は第三者と共有できない。

= ヒストリカルコントロールデータとして外部の者が利用できるようになるまで、まだ時間がかかる。

【課題】
共有可能でヒストリカルコントロールとして汎用できるデータを如何に効率的・大量に収集するか？

関連する学会と連携 (イメージ)



A学会
B学会
C学会

レジストリーの構築*により、臨床データの集約・一元化が可能。市販後データや、既存療法に関する臨床データを外部対照データとして利用

*CSV (Computerized System Validation) 対応

『条件及び期限付製造販売承認とその後の有効性評価計画』 における論点の明確化の試み

「ヒト由来の間葉系幹細胞若しくは間葉系間質細胞を原料とするヒト細胞加工製品の 条件及び期限付製造販売承認並びにその後の有効性評価計画に関する評価指標」

(医薬機審発0329第4号 令和6年3月29日)

1. はじめに
2. 本文書の対象
3. 本文書の位置づけ
4. 用語の定義
5. ヒトMSC加工製品の製造販売承認審査において留意すべき事項
 - 5.1. ヒトMSC加工製品の特性
 - 5.1.1. ヒトMSCの不均一性
 - 5.1.2. ヒトMSCの作用機序の多様性
 - 5.1.3. 自己由来ヒトMSC加工製品の品質のドナー間での差
 - 5.2. ヒト細胞加工製品を用いた再生医療等の特性
 - 5.2.1. 対象疾患の重篤性等
 - 5.2.2. 外科的手術とともに使用される再生医療等製品
 - 5.3. ヒト MSC 加工製品の条件及び期限付製造販売承認を検討する際の留意事項

6. 条件及び期限付製造販売承認後の承認条件評価計画 に基づく評価において留意すべき事項

- (1) 症例数
- (2) 評価実施施設数
- (3) 評価項目の客観性
- (4) 症例のランダム化
- (5) 評価の盲検化
- (6) 対照群の設定と方向(前向き or 後ろ向き)
- (7) 使用成績調査等の選択の妥当性

後ろ向きの対照群として
NRMD等の活用を例示

- A) 厚生労働省の検討会報告書（2014年）を受け、薬事承認（または条件・期限付承認）を受けた**再生医療等製品の有効性及び安全性情報を収集する患者登録システム**がPMDAにおいて構築され、日本再生医療学会において**NRMD/PMS**として運用されている。
- B) AMEDの支援により、NRMDの一部として**再生医療等の開発のための臨床研究のデータベース（NRMD/CR）**が構築され、日本再生医療学会において**NRMD/PMSと一体で運用されている**。
- C) AMED「再生・細胞医療／遺伝子治療の社会実装に向けた環境整備事業」に対応すべく、**再生医療等安全性確保法下において治療として提供されている再生医療等**の臨床データベース（**REAP**）が構築され、日本再生医療学会において運用されている。
- D) **データの相互利活用を想定**し、NRMD/PMS、NRMD/CR、REAPの**EDCは共通**であり、また同じ**CSV (Computerized System Validation)**が適用されている。
- E) 課題としては：
- ① これまでに蓄積されたデータは、評価期間中又は論文執筆中のため、当面は第三者と共有できない。ヒストリカルコントロールデータとして**外部の者が利用できるようになるまで、まだ時間がかかる**。
・・・ **ヒストリカルコントロールとして汎用できるデータを如何に効率的・大量に収集するか？**
 - ② **リアルワールドデータ**（条件・期限付承認、自由診療）をどのように収集し、どのように用いれば**どの程度の有効性評価**ができるのか、という**方法論に関する議論とコンセンサスが必要**。
 - ③ **コストや入力者のインセンティブ**と開発の**出口戦略**との兼ね合い（e.g., 薬事開発まで vs. まずは先進医療まで）

For more information about NRMD & REAP



ご清聴ありがとうございました

Orchestrating Wisdom To Innovate,
Universalize For The Happiness
And Future Of All Human Beings

Orchestrating Wisdom To Innovate, Universalize
For The Happiness And Future Of All Human Beings

PAGE TOP

Visit

<https://www.nrmd.jp>

<https://www.reap.jp>

REAP

REAPについて

ご利用までの手順

利活用について

調査項目策定について

お知らせ

お問い合わせ



Regenerative medicine
Evidence Accumulation Platform

REAPは、治療として実施される再生医療等（自由診療など）のあらゆるデータを登録し
再生医療等の科学的妥当性を客観的に検証するためのプラットフォームです