1. リアルワールドデータの医薬品等の承認審査，製造販売後安全性監視に関する薬事制度下での利活用の進展

小居 秀紀*¹，中村 治雅*²

*¹ 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 開発戦略室

*² 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 臨床研究支援室

＜抄録＞リアルワールドデータを取り巻く薬事規制の環境は，医薬品等開発，製造販売後のいずれのフェーズにおいても，今まさに，大きな変革を迎えている。

まず，医薬品開発に関しては，ICHにおけるE8ガイドライン（臨床試験の一般指針）の近代化と引き続き行われるE6ガイドライン（ICH-GCP）の改訂である「GCP Renovation」がある。ここでは実際の臨床試験（Pragmatic Clinical Trial）や患者レジストリデータを用いたランダム化比較試験，さらにリアルワールドデータを全部または一部用いる非介入の観察研究までも対象範囲となっている。この動きは，米国における「21st Century Act（21世紀治療法）」において，臨床試験の合理化等による薬事承認迅速化の課題として取り上げられ，適応拡大の承認審査の際にリアルワールドデータが用いられる事例も出ている。また，日本においても，クリニカル・イノベーション・ネットワーク構想のもと，患者レジストリ等の自然歴研究データを治験対照群として承認審査資料に用いることの検討が進んでいる。

次に，製造販売後に関しては，「医薬品の条件付き早期承認制度について（平成29年10月20日，薬生薬審発1020第1号）」において，条件解除の要件として，医療情報データベース（MID-NET）事業やクリニカル・イノベーション・ネットワーク構想における患者レジストリのようなリアルワールドデータを用いた製造販売後の有効性・安全性の確認が記述された。また，「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（いわゆるGPSP省令）（平成29年10月26日，厚生労働省令第116号）」において，MID-NET等の医療情報データベースを用いて実施する調査である「製造販売後データベース調査」が新たに規定され，製造販売後の安全性監視活動におけるリアルワールドデータの利活用が開始されたところである。

（薬剤疫学 2019；24(1)：2-10）

キーワード：リアルワールドデータ（RWD），GCP Renovation，患者レジストリ，クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN），条件付き早期承認制度

1. はじめに

リアルワールドデータを取り巻く薬事規制の環境は，医薬品等開発，製造販売後のいずれのフェー

ズにおいても，今まさに，大きな変革を迎えている。

まず，医薬品開発に関しては，医薬品規制調和

著者連絡先：〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター臨床研究支援部開発戦略室 小居秀紀
TEL：042-341-2712（ダイヤルイン）3125（PHS） FAX：042-346-3503 E-mail：oih@ncnp.go.jp

国際会議 (ICH) における E8 ガイドラインの近代化と引き続き行われる E6 ガイドラインの改訂である「GCP Renovation」¹⁾がある。ここでは Pragmatic Clinical Trial や患者レジストリデータを用いたランダム化比較試験、さらにリアルワールドデータを全部または一部用いる非介入の観察研究までも対象範囲となっている。この動きは、米国における「21st Century Act」²⁾において、臨床試験の合理化等による薬事承認迅速化の課題として取り上げられ、適応拡大の承認審査の際にリアルワールドデータが用いられる事例も出ている。また、日本においても、クリニカル・イノベーション・ネットワーク構想³⁾のもと、患者レジストリ等の自然歴研究データを治験対照群として承認審査資料に用いることの検討が進んでいる。

次に、製造販売後に関しては、「医薬品の条件付き早期承認制度について（平成 29 年 10 月 20 日、薬生薬審発 1020 第 1 号）」⁴⁾において、条件解除の要件として、医療情報データベース (MID-NET) 事業⁵⁾や患者レジストリのようなリアルワールドデータを用いた製造販売後の有効性・安全性の確認が記述された。また、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成 29 年 10 月 26 日、厚生労働省令第 116 号）」⁶⁾において、MID-NET 等の医療情報データベースを用いて実施する調査である「製造販売後データベース調査」が新たに規定され、製造販売後の安全性監視活動におけるリアルワールドデータの利活用が開始されたところである。

本稿では、リアルワールドデータの医薬品等の承認審査や製造販売後の安全性監視に関する薬事制度下での利活用の現状、課題、そして今後の方向性について報告したい。

2. 「GCP Renovation」の概要

2016 年 11 月に大阪で開催された第 3 回 ICH において、FDA より「GCP Renovation」(GCP 刷新-ICH E8 の近代化と引き続き行われる ICH E6 の改訂)の提案がなされた。また、2017 年 1 月 12 日には ICH 本部より「GCP Renovation」に関する Reflection paper が発出され、同年 3 月 11 日

まで Public consultation が行われた。さらに、米国では 2016 年 12 月 13 日に「21st Century Cures Act」が成立したが、その中で臨床試験の合理化等による薬事承認迅速化の一つとしてリアルワールドデータの利活用が取り上げられている。

ICH の Reflection paper で提案されている「GCP Renovation」の概要と E6 ガイドラインの構成を表 1 にまとめた。改訂後の E6 ガイドラインの構成は、あらゆる臨床研究に共通する原理原則を記述する Overarching Principles と、臨床研究のタイプに応じて分けられた 3 つの別添 (Annex) からの 4 部構成となっている。Pragmatic Clinical Trials のような試験デザインは「Annex 2」に含まれており、一般化可能性を高めるための臨床試験や、電子化されたデータソースを利用する際の留意点等が述べられる。また、「Annex 3」では、Annex 1, 2 に含まれない非介入の観察研究を含むあらゆる臨床研究デザイン、リアルワールドデータを全部または一部に用いる臨床研究が含まれる。従来の主な適用範囲だった介入を伴う臨床試験のみならず、一般的な観察研究や患者レジストリ等のリアルワールドデータを用いた臨床研究の一部も、E6 ガイドライン (ICH-GCP) の対象範囲となることになる⁷⁾。

「GCP Renovation」は、一義的には ICH-GCP の非介入研究を含めた対象範囲の拡大であるため、特にアカデミアが主体となって実施する研究者主導臨床研究や患者レジストリの構築等へのインパクトが大きいと考えるが、決してマイナス面だけではない。ICH-GCP の要求事項の強化ばかりではなく、状況に応じて要求事項が整理され弱められる部分もあり、日本における臨床研究の課題である薬事規制のダブルスタンダードの意義が薄れる面での貢献も期待される。

3. 「クリニカル・イノベーション・ネットワーク」構想の推進

クリニカル・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network : 以下、CIN (図 1)) とは、疾患登録システム (患者レジストリ) 等の各種疾患登録情報を活用して、関係機関が連携し

表 1 提案されている“GCP Renovation”の概要と E6 ガイドラインの構成

ICH Reflection paperで提案されている“GCP Renovation”の概要	
1) Quality By Design(計画に基づいた質の確保)が目標に据えられ、提案されている E8(臨床試験の一般指針)、E6(臨床試験の実施の基準)にはこの考え方が色濃く反映されること 2) 製造販売承認前(あるいは直後)の段階の臨床試験のみならず、製造販売後のエビデンス創出につながる臨床研究もScope に入ること	
ICH Reflection paperで提案されているE6ガイドラインの構成	
Overarching Principles	あらゆる臨床試験、臨床研究において考慮されるべき原則(被験者の保護、質の確保)
Annex 1: Traditional Interventional Trials of Investigational Unapproved or Approved Drugs	従来のGCPの主な適用範囲だった介入を伴う臨床試験。 E6ガイドライン(R2)の更なる改訂を含む。
Annex 2: Non-traditional Interventional and/or Data Source	Annex 1 に含まれない介入を伴う臨床試験と、電子化されたデータソース。 実際の臨床試験(Pragmatic Clinical Trials)、患者レジストリを用いたランダム化臨床試験などの一般化可能性を高めるための臨床試験や、電子化されたデータソースを利用する際の留意点など。
Annex 3: Non-traditional Trial Designs	Annex 1, 2 に含まれない非介入の観察研究を含むあらゆる臨床研究デザイン、Real World Dataを全部又は一部に用いる臨床研究も含まれる。

て効率的な治験・臨床研究を実施できる臨床開発の環境を整備することである。2020 ジャパン・チャレンジ・プロジェクトの一つとして取り上げられたことを皮切りに、「日本再興戦略改訂 2015 および 2016」さらに「未来投資戦略 2017 および 2018」でも、具体的施策として取り上げられた。世界的にも、新しい医薬品、医療機器等の開発、製造販売後の安全性監視において、患者レジストリを活用した新たな臨床開発、安全性評価等の手法が注目されている。このような背景のもと、特に患者レジストリを治験・臨床研究に対して最大限活用するため、関係機関のネットワークを構築し、産学連携による治験コンソーシアムを形成するとともに、患者レジストリ情報を活用した臨床評価の手法に関するレギュラトリーサイエンス研究を行うことが求められている。

具体的な活動については、2016 年度より、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development, 以下、AMED) によるいくつかの研究班で検討が進められている。特に、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

開発効率化のための新たな臨床研究デザインの開発 (研究開発代表者：群馬大学・林邦彦氏)」の研究班において、患者レジストリを活用した臨床開発の促進と効率化のために、規制要件、規制科学の観点から検討が行われている。希少疾患や医療機器、再生医療等製品等の一般的な臨床試験の実施が困難である領域での患者レジストリ利活用による開発を進めるための臨床研究デザインと解析手法を検討すること、患者レジストリ利活用による規制当局の意思決定を行う際に求められるレジストリ保有者に対する信頼性基準の考え方の検討、の大きく二つの課題に取り組んでいる。平成 29 年度には、当研究班により「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関する基本的考え方(案)」が作成されており、患者レジストリデータを医薬品等の臨床開発、製造販売後調査等に利活用する際の信頼性担保に関する考え方が示されている。なお、この提言は、平成 30 年 2 月 21 日に発出された「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」⁸⁾も踏まえているが、患者レジストリデータの

クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築 (疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備)

図 1 クリニカル・イノベーション・ネットワーク

治験対照群等の承認審査資料としての利活用にも踏み込んだ内容となっている。

なお、国立精神・神経医療研究センター(National Center of Neurology and Psychiatry, 以下、NCNP)では、AMED・患者レジストリ構築事業として採択された「難病、希少疾患の医薬品開発におけるCIN構想の推進を目指した疾患登録システム(患者レジストリ)の構築(研究開発代表者:NCNP・中村治雅)」により再構築を行っている。筋ジストロフィーを中心とした神経筋疾患の患者レジストリであるRemudy(Registry of Muscular Dystrophy)や、治験や臨床研究に資するデータ収集を目的とした精神疾患レジストリであるRoMCo(Registry of Mental Condition)⁹⁾等の活動を通じ、CINの具現化を進めている。また、治験対照群に資するデータ収集を目的とした「歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィーの

自然歴研究(UMIN試験ID:UMIN000030562)」を、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク(Muscular Dystrophy Clinical Trial Network:MDCTN)加盟施設との多施設共同研究として実施している。当該臨床研究では、主要アウトカム評価項目となる運動機能評価において、現時点で治験における有効性評価指標のグローバル標準と言われている「6分間歩行試験」のデータを収集しており、また、医師主導治験で実績のあるEDC(Electronic Data Capture)の使用及び全参加機関での原資料と症例報告書の照合による確認(Source Document VerificationあるいはSource Date Verification:SDV)を含むモニタリングの実施等の臨床データの信頼性確保のための方策も行っている。

4. 「医薬品の条件付き早期承認制度」を見据えた取組み

平成 29 年 10 月 20 日に「医薬品の条件付き早期承認制度の実施について」が発出された。重篤な疾患であって有効な治療方法が乏しく患者数が少ない疾患等を対象とする医薬品については、日本での治験実施が困難、あるいは実施可能であっても治験の実施にかなりの長期間を要する場合には、これまでも状況に応じて個別に検討し、検証的臨床試験の成績が求められることなく、製造販売後に必要な調査等を実施することを承認条件として当該医薬品の製造販売承認が行われてきた。本通知の発出により、これまでの取り扱いが整理され明確となったことで、企業では開発予見性が高まり、早期の実用化につながるものと期待される。

本制度の対象品目の要件は、以下の①～④のいずれにも該当する医薬品となる。

- ① 以下に分類して総合的に評価した結果、適応疾患が重篤であると認められること
 - 1) 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）であること
 - 2) 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること
 - 3) その他
- ② 以下に分類して総合的に評価した結果、医療上の有用性が高いと認められること
 - 1) 既存の治療法、予防法又は診断法がないこと
 - 2) 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担の観点から、医療上の有用性が既存の治療法、予防法又は診断法より優れていること
- ③ 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないこと等により実施に相当の期間を要すると判断されること
- ④ 検証的臨床試験以外の臨床試験等の成績により、一定の有効性、安全性が示されると判断されること

このうち①と②は、現行の優先審査の適用要件

を満たすことになるため、優先審査の対象になる。

本制度の重要なポイントは二つで、承認審査資料となる臨床試験の内容（試験デザイン、試験結果、データの信頼性等）と、条件解除の要件である。特に条件解除の要件では、製造販売後に安全性のみならず、有効性を再確認するための調査等の実施が明記されており、医療情報データベース（MID-NET）事業やCIN構想における患者レジストリのような、リアルワールドデータの利活用が期待される。

5. 「AMED・リアルワールドデータの薬事制度下での利活用に関する研究班」の取組み

平成 29 年 10 月 26 日には「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令」が交付（平成 30 年 4 月 1 日施行）され、平成 30 年には 4 月 1 日に「医療情報データベース基盤整備事業（MID-NET）」の本格運用が開始された。また、平成 29 年 5 月 12 日に交付されたいわゆる「次世代医療基盤法」¹⁰⁾が平成 30 年 5 月 11 日に施行となった。これらのようにリアルワールドデータの製造販売後の安全性監視に向けた環境整備が進んでいる。

これらを受け、2018 年（平成 30 年）4 月より、AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究（研究開発代表者：NCNP・中村治雅）」の活動を開始している。本研究は、CIN 事業を中心的に推進してきた NCNP と MID-NET 事業の研究者、生物統計学やデータ管理学の研究者等を研究開発分担者とし、厚生労働省、AMED、医薬品医療機器総合機構（PMDA）、ならびに日本薬剤疫学会や日本製薬医学会等の関係学会及び日本製薬工業協会等の関連団体との緊密な連携、情報共有のもとに、(1) 疾患登録システム（患者レジストリ）や医療情報データベース等のリアルワールドデータの薬事制度下における安全性情報の利活用及び副作用情報収集の基準に関する諸外国や国際会議等の海外事例の検討状況を調査し、その結果を踏まえた課題整理

を行うこと、(2) GCP Renovation (ICH E6 及び E8 ガイドラン改訂) 後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査や課題整理を行うこと、(3) 適切なアウトカムメジャーの設定等の有効性評価での利活用に関する調査や課題整理を行うこと、を目的としている。

本研究を開始するにあたり、現状の製造販売後の安全性監視や、GCP Renovation 後の国内導入における課題を整理した。まず、「真の安全性情報」を患者や国民に提供する」という視点である。製造販売承認前の治験では副作用発現率が 80% を超えていたものが、製造販売後には 10% 未満として医師等の医療者に提供されることがある。医師は当該医薬品の実臨床での使用経験から副作用発現率をしっかりと認識しており、真の副作用発現率は両者の間であることがほとんどであろう (図 2)。真の安全性情報を収集できる仕組みが必要と考える。

次に、「リアルワールドデータはデータソースによって情報・データの質や個人情報保護のスキームが異なる」ことの理解である。平成 29 年 6 月 9 日に「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考え方について (平成 29 年 6 月 9 日、薬生薬審発 0609 第 8 号・薬生安発 0609 第 4 号)」^[11]が発出され、本通知における「医療情報データベース」と

図 2 “真の安全性情報” の提供

は、病院情報システムデータ (電子カルテデータ、診断群分類包括評価 (DPC) データ等)、診療報酬ならびに調剤報酬明細書 (健康保険組合レセプトデータ等) 及び疾患登録データ等の電子的な医療情報を体系的に集積したデータベースを指すものと定義された。これらさまざまな医療情報が“リアルワールドデータ”と同じ用語で使用されているものの、データソースによって、情報・データの質及び信頼性確保や、個人情報保護への配慮のスキームは異なるため、製造販売後の安全性監視に資するデータ収集、利活用の基準設定が必要と考える (図 3)。なお、レギュラトリーサイエン

図 3 医療情報データベースを利用した医薬品安全性監視活動

図 4 ICH E6 ガイドライン (ICH-GCP), 倫理指針, 臨床研究法制定のフロー

スの関連性から、情報・データの質及び信頼性確保には3つの段階があり、(1) 臨床情報の提供元となる医療機関等からデータベース保有者へのデータ収集・移行、(2) データマネジメントやコーディングを含むデータベース保有者内のデータ保管・管理、データセット提供、(3) データベース保有者からの提供されたデータセットに基づく集計・解析結果、報告書作成、であるが、それぞれの段階におけるデータの質管理、信頼性確保の方策が求められる。

最後は、「日本における研究倫理、ICH-GCPに係る薬事規制におけるグローバル標準との相違点、ダブルスタンダードを克服する」ことである。ニュルンベルク綱領・ヘルシンキ宣言以降のICH-GCPの国内導入のフロー、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、そして、平成30年4月1日に施行となった臨床研究法の制定フローを示す(図4)。原則として介入研究が対象となる臨床研究法の施行は、実質的に介入研究の場合には、その実施においてICH-GCPを踏まえることとなると思われるが、Pragmatic Clinical Trialsや非介入研究である患者レジストリの場合には、GCP Renovationの国内導入において特別の配慮が必要と考える。

今後、本研究では、それぞれの分担研究班においては、電子的医療情報からのデータ取得やCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 標準等のリアルワールドデータの登録・収集面、データベースの保守・管理やデータクレンジング・コード化等のデータ管理学的課題面、疫学研究における統計解析手法を含む統計学的課題面から調査、課題整理や、GCP Renovation (ICH E6 及び E8 ガイドライン改訂) 後の研究者主導臨床研究における国内導入に向けた調査や課題整理等を行うが、関係者のご支援、ご協力を、是非ともお願いしたい。

6. おわりに

本稿では、リアルワールドデータの医薬品等の承認審査や製造販売後の安全性監視に関する薬事制度下での利活用の現状、課題、現在検討されている研究そして今後の方向性について述べた。「リアルワールドデータ」の質及び信頼性確保及び個人情報保護への配慮には、そのデータソースに関わる多くの医師等の医療関係者や、研究者主導臨床研究における研究代表者、研究責任者・分担者・協力者、さらにデータの発生源である医療機関、ならびに患者やその家族の高い意識、理解

が必須である。今後、“リアルワールドデータ”の薬事制度下での利活用に係る環境変化に対応するため、日本全体としての取組み、仕組み作りが期待される。

日本で実施される治験の強みは、評価基準の統一性、選択・除外基準違反の少なさ、被験者の規則正しい来院、フォローアップの確実性、データの正確性等の「質」の高さである。これらは、“リアルワールドデータ”の生成プロセスとなる研究者主導臨床研究や疾患登録システム（患者レジストリ）の構築、運営・管理においても同様であり、その強みを活かした“リアルワールドデータ”生成の仕組み作りが、日本における医薬品等の新規医療技術の実用化、製造販売後の適切な安全性監視に貢献するものと期待する。

文 献

- 1) The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Reflection on “GCP Renovation” : Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6. January 2017. [<https://www.ich.org/products/gcp-renovation.html> (accessed 2017-12-1)]
- 2) U. S. Food and Drug Administration. 21st Century Cures Act. [<https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstotheftdcact/21stcenturycuresact/default.htm> (accessed 2017-12-1)]
- 3) 中村治雅, 武田伸一. クリニカル・イノベーション・ネットワーク. 整形・災害外科 2018; **61** (4) : 419-24.
- 4) 厚生労働省. 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 薬生薬審発 1020 第 1 号 平成 29 年 10 月 20 日.
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. MID-NET (Medical Information Database Network). [<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html> (accessed 2017-12-1)]
- 6) 厚生労働省. 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の公布について. 厚生労働省医薬・生活局長. 平成 29 年厚生労働省令第 116 号. 平成 29 年 10 月 26 日公布・平成 30 年 4 月 1 日施行.
- 7) 小宮山靖. GCP 刷新 (GCP Renovation) のインパクト. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2017; **48** (5) : 278-81.
- 8) 厚生労働省. 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. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 薬生薬審発 0221 第 1 号 平成 30 年 2 月 21 日.
- 9) 吉村直記, 小居秀紀, 山之内芳雄, 永井秀明. IT を使った患者レジストリシステム. 精神科 2017; **30** (5) : 448-54.
- 10) 医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律施行令. 平成 30 年政令第 163 号. 平成 30 年 5 月 7 日公布・平成 30 年 5 月 11 日施行.
- 11) 厚生労働省. 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考え方について. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長, 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長. 薬生薬審発 0609 第 8 号 薬生安発 0609 第 4 号 平成 29 年 6 月 9 日.

●Special Issue on “Progress and Challenge of Drug Development and Pharmacovigilance Through Utilization of Real World Data”

1. The Advance of Utilizing Real World Data Under Pharmaceutical Regulatory Schemes Regarding the Approval Review and Post-marketing Safety Assessment

Hideki OI^{*1}, Harumasa NAKAMURA^{*2}

^{*1} Chief of Development Strategy Office, Translational Medical Center,
National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

^{*2} Chief of Clinical Research Support Office, Translational Medical Center,
National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

〈Abstract〉

Pharmaceutical regulatory schemes concerned with real world data have been changing remarkably in terms of both drug development and post-marketing.

As for drug development, ICH proposed “GCP Renovation”, which includes modernization of E8 Guideline (General Consideration for Clinical Trials) and subsequent renovation of E6 Guideline (Good Clinical Practice). It covers pragmatic clinical trials, randomized controlled trials using patient registry data, and even observational studies using real world data. In the US, “The 21st Century Cures Act” refers to the proposal concerning speeding up the approval review by making clinical trials more efficient. In fact, there are some cases where real world data was used in the approval review of expanding the application. Also, in Japan, Clinical Innovation Network (CIN) plan was announced, and utilizing the natural history data like patient registry as the control group of clinical trials for the approval review is now under consideration.

As regards post-marketing surveillance, “Conditional & Accelerated Approval” (October 20, 2017, Yakuseiyakushinhatsu 1020 No. 1) stated that post-marketing confirmation of validity of efficacy and safety using real world data, such as Medical Information Database Network (MID-NET) project and patients registries in CIN plan, is required to get the early approval. Moreover, “The Ordinance on Good Post-Marketing Practice” (October 26, 2017, MHLW Ordinance No.116) newly provided “Post-marketing Database Study”, which is conducted by use of medical information database like MID-NET, and utilizing real world data for post-marketing safety monitoring began. (*Jpn J Pharmacoepidemiol* 2019; 24(1): 2-10)

Keywords: real world data (RWD), GCP Renovation, patient registry, Clinical Innovation Network (CIN), Conditional & Accelerated Approval