

海外における患者登録に関する調査

分担研究者 水島 洋 国立保健医療科学院 研究情報支援研究センター

研究要旨

希少疾患・難病は、症例数が少ないがゆえに、国際的な共同研究や連携が重要である。特に疾患登録については、病気の対策を行う上で、さらに新薬の開発を行う上でも重要な機能をはたすものの、なかなか進んでいない。患者による登録が進んでいる欧州や米国における希少疾患登録に関する調査を行ったところ、研究者による登録や国による登録に加え、患者主体の登録を推進していることが分かった。患者会や民間の患者登録に関しても報告する。

共同研究者

佐藤洋子（東京医科歯科大学）

田辺麻衣（国立保健医療科学院、東京医科歯科大学）

伊藤篤史（東京医科歯科大学）

山本晃（株式会社 R102）

に関するヒアリングを行った。また、インターネット上に公開されている関連情報を調査分析した。

た。

（倫理面への配慮）

この研究においては、医療行為や個人の医療情報に関する取扱いは行っていないため、倫理面に関する手続きは行っていない。

A. 研究目的

希少疾患・難病は、症例数が少ないがゆえに、その対策や薬の開発などにおいてひとつの国では限度があり、国際的な共同研究や連携が重要である。特に疾患登録については、病気の対策を行う上で、さらに新薬の開発を行う上でも重要な機能をはたすものの、なかなか進んでいない。欧州や米国における希少疾患登録に関する調査を行った。

B. 研究方法

国際調査のうち欧州に関しては欧州委員会希少疾患専門家委員会、オーファネット、患者登録プロジェクト（EPIRARE）、患者団体連合（EURODIS）等の情報収集した。米国については、米国立保健研究所（National Institutes of Health: NIH）を訪問し、米国における患者登録に関する調査を行い、NIHで構築しているシステムの開発を行っている Patient Crossroad 社の Kyle Brown 氏に来日してもらって面会し、その特徴に

C. 研究結果と考察

1. 欧州における希少疾患対策

希少疾患患者のレジストリーは大きく分けて、国によるもの、学術団体によるもの、製薬会社によるもの、患者によるもの、民間によるものがある。

日本の臨床調査個人票による登録のように、国単位で行っているところはまだ少ないのが現状である。

欧州における希少疾患の定義は、患者数が1万人に5人以下で、有効な治療法が未確立であり、生活に重大な困難を及ぼす非常に重傷な状態であることとされている。その中心的な存在に欧州委員会希少疾患専門家委員会（European Union Committee of Experts on Rare Diseases: EUCERD）がある。これは2009年の欧州委員会（EU）の決定に基づいてEU内に立ち上がった委員会であり、ここにおいて様々な国際協調政策が行われている。この委員会は、EU加盟国の代表、EUの希

少疾患研究プロジェクト代表、患者会、製薬会社など、100名ほどの参加で毎年3回程度、ルクセンブルクにおいて開催されている。会合においては、EUとして行っている各種の希少疾患プロジェクトの進捗や、加盟各国が2013年末までに定めることになっている希少疾患に関する大綱の進捗（約半数が可決）、EUCERDとしてのガイドラインの策定、各種報告書の作成、EU主催の各種イベント、希少疾患に関連する各種の取り組みの話題など、2日間にわたって白熱した議論が行われる。2013年でいったん終了し、2014年2月から新しい委員会として再スタートしている。欧州全体としての登録のための共通プラットフォームの構築などについて議論されている。

イタリアでは地域ごとに登録センターがあり、ここで情報が入力された後、匿名化情報が国の保健省の研究所（ISS）に集約される形で把握されている。

スペインでも2012年からの希少疾患の登録プロジェクトとしてSpainRDRが行われており、国（カルロス三世保健研究所）としての登録に加え、地域ごとの登録や、6つの学会、4つの研究ネットワークなどが参加し、様々な面からの登録を支援している。

フランスでも新しい希少疾患対策の一環としての登録制度が準備されており、現在その項目に関する調整が行われている。

EUCERDのプロジェクトの一つとして、希少疾患患者の登録に関する実態調査を行い、その範囲やデータ項目などの整理を行ったうえで最終的には統一した登録システムの構築を目指すという、EpiRAREプロジェクトがある。欧州には約500の登録プロジェクトがあると言われており、同じ疾患でも各国、各地域で構築されている場合もある。これらを整理することで、共通登録項目や、その体系などの標準化を行うことは重要である。毎年10月にはローマでWorkshopが開催され、現在の調査の進捗や共通項目に関する議論など

が行われ、2013年10月にはEpirareとしての最小データセットを定義した。

2. 米国における希少疾患対策

米国国立健康研究所（NIH）に設置された希少疾患研究室（ORDR）は一昨年よりトランスレーショナル研究推進センター（NCATS）の所属になり、主に希少疾患研究の推進のための調整や情報提供を行っている。米国では希少疾患の研究の推進を中心に行っており、患者支援は主にNational Organization of Rare Disease：NORDやGenetic AllianceなどのNPOや患者会が行っている。Genetic Allianceでは2013年から患者登録システムReg4Allをスタートさせている。NORDでも同様なサービスを予定している。

情報提供に関しては、2012年よりGenetic and Rare Disease Information Center（GARD）を立ち上げているものの、各種情報に対するリンクを中心として構成されており、オフアネットのような辞典的、データベース的なものにはなっていない。

患者登録に関しても直接行わず、患者団体による登録を支援し、ORDRとして標準的な形式で収集を進める体制として、Global Rare Disease Patient Registry and Data Repository（GRDR）という仕組みを2012年に開始した。患者の重複を避けるための一意になるGUIDを採用し、患者会主導による患者による登録システムの共通プラットフォームとしている。

患者登録で問題となる医学的な品質については、医療関係者がバリデーションを行うように指導している。このシステムを共同開発しているPatient Crossroad社によると、すでに多くの患者会で採用され、治験情報や症状に合った生活の工夫など、患者の興味に従った情報を提供することで患者自身による日常の情報を入力してもらえことや、治験情報の提供やリクルートなど創薬への推進にも役立っている。

一方、米国では民間による登録も進んでいる。Patients Like Me (PLM) 社では、自分と似た症状を示す患者さんとの情報共有をコンセプトとして、ソーシャルネットワーク型のサイトを立ち上げている。自分の症状や疾患に関する登録を行うことで、会員の中で似た症状に悩む人たちの情報を見て共有することで自分に役立てたり、交流したりすることができる。図7に示すように診断や症状、検査値、服薬記録など様々な情報をタイムライン上に表示することができるので自分の体調管理にも活用できるうえ、これらのデータを集約することで、疾患のステージごとの変化や、特定の薬剤と Outcome との関連解析など、多くの情報を得ることが可能である。

3 国際的な研究協力体制

2011年4月、EUとNIHが中心となって、国際的に研究を推進するために、「国際希少疾患研究コンソーシアム」(IRDiRC)が設立された。今後5年間に約10億円以上の研究費を配分する計画のある機関を参加条件にしている。現在、15カ国(地域)、35機関が正式加盟している。定期的な会合と研究情報や研究資源の情報交換が中心で、加盟費用などの必要もなく、研究資源の提供義務などもない。

2013年4月にはアイルランドのダブリンにおいて第1回のIRDiRC学術大会が開催された。多くの関係者が集まり、希少疾患に関する各方面からの討論がなされた。

EUや米国における各種のプロジェクトでは、今後IRDiRCで調整される研究方針にしたがって標準化されたデータ項目などでの情報収集や情報連携を行っていく方針を示しており、今後、この組織が希少疾患・難病研究の中心的役割を演じてくる体制作りが進んでいる。2014年1月中旬、IRDiRC会長のPaul Lasko氏が来日し、IRDiRCに関する講演会を行ったが、日本

からの参加を大いに期待しているとのことであった。

一方、RE(ACT)コミュニティという希少疾患研究の連絡会も2013年から始まっている。2014年3月にはスイスのバーゼルで第2回のRE(ACT)会合が開催された。希少疾患に関する診断や治療の研究発表を中心としている。希少疾患に関する学会がないため、学術発表が様々な学会に分散している中で、本シンポジウムを聞くことによって希少疾患に共通する研究開発を考えることができる点、このような研究会を日本でも整備すべきと考える。(日本からの出席者は水島のみ)

4 患者主体の登録システム

これまで述べてきたように、国際的には様々な患者登録システムが様々な主体によって運営されており、研究者主体による学術的な登録が多い中で、患者主体の登録が増えてきている。患者主体の登録システムの優位点については、患者・患者会、製薬会社、学術研究者、政府それぞれにとって様々なメリットがある。

患者や患者会にとっては、臨床試験・研究のための患者集団を整理することが可能で、調査結果を介して他の患者から学ぶことができる。また、患者と研究者の連携が可能で、アンケートの実施などが簡単に行うことができる。

製薬会社にとっては、複数の疾患をまたぐ匿名化患者情報の共有や、特定のプロフィールに基づいて患者情報を共有することが可能で、多言語機能による国際的な患者データを収集することもできる。これらは治験における迅速な適格患者のリクルートや、治験デザインに活用できる。

学術研究者にとっては、患者と家族から直接学ぶことができることや、臨床研究・治験のリクルートが容易なこと、臨床試験候補者リストによって、臨床試験のサイトプランニングが可能である。

政府にとってのメリットとしては、これまでむずかしかった患者の意見を直接収集することが可能となり、また研究資金をかけなくても自立的に患者登録が行える仕組みが構築可能となる。

D. 考察

国際的には様々な患者登録システムが様々な主体によって運営されており、研究者主体による学術的な登録が多い中で、患者主体の登録が増えてきている。患者主体登録では医学的妥当性が低くなる可能性が高い。患者自身の主観的な情報が中心となるため、客観性や統一性に欠ける点が課題となる。これらを解決するため、この米国のシステムにおいては、患者会に入力データの確認を行うクランクを置くなどして、医学的見地からの問題を解決する必要がある。

E. 結論

米国においてはじまった患者主体の登録システムの統合を行う GRDR では、患者会主体によるデータを匿名化して収集することによって、これまでできなかった患者に直接つながったデータベースの構築をめざしている。現在数十疾患で試験的運用研究が行われている。

Patient Crossroad 社のソフトウェアは Open Source として無料で使えるようになる予定である。表皮水疱症のシステムの日本語化が行われており、我々と共同で一般的な日本語化システムを現在検討している。

F. 研究発表（平成 25 年度分）

1. 論文発表

Kikuchi A, Ishikawa T, Mogushi K, Ishiguro M, Iida S, Mizushima H, Uetake H, Tanaka H, Sugihara K. Identification of NUCKS1 as a colorectal cancer prognostic marker through integrated expression

and copy number analysis. Int J Cancer. 2013 May 15;132(10):2295-302. doi: 10.1002/ijc.27911. PubMed PMID: 23065711.

水島 洋 電子機器による環境制御：移動体通信端末とクラウドの可能性と課題 Journal of Clinical Rehabilitation 2013.Oct; 22 (10):1043-47

Mizushima H, Ishimine Y, Kanatani Y., A health support system of disaster management using the cloud. World Disaster Report 2013 (Patrick Vinck Ed.)pp.81-83 (2013.Nov)

水島 洋、田辺麻衣、金谷泰宏 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 Yakuzaku Zasshi in Press 2014.

2. 学会発表

(1) 水島 洋 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 希少疾患連絡会 (2013.4.2 東京)

(2) 水島 洋、田村麻衣、伊藤篤史、金谷 泰宏 難病・災害ネットワークの可能性-医療用閉域ネットワークとクラウド型災害時情報共有システム 第 33 回インターネット技術研究委員会研究発表会 (2013.5.24 大阪)

(3) 水島 洋 金谷泰宏 モバイルを活用した災害時における情報共有システム IT ヘルスケア学会 (2013.6.29 東京)

(4) 水島 洋 患者参加による創薬支援プロジェクト モバイルヘルスシンポジウム (2013.6.29 東京)

(5) 田辺麻衣 金谷泰宏 水島 洋 難病登録の現状と課題 IT ヘルスケア学会 (2013.6.29 東京)

(6) 水島 洋 国際的な患者登録の現状 難病・希少疾患患者登録国際ワークショップ (2013.7.26 東京)

(7) 水島 洋 医療クラウドの要件 クラウド医療・健康・福祉フォーラム (2013.8.30 東京)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

- | | |
|---|-------------------------------|
| (8) 水島 洋、金谷泰宏 H-CRISIS の現状と今後 全国保健所長会 総会 (2013.10.22 津) | G . 知的財産権の出願・登録状況
1 . 特許取得 |
| (9) 水島 洋、田辺麻衣、金谷泰宏 難病登録の課題と国際的な動向 日本公衆衛生学会 (2013.10.24 津) | なし
2 . 実用新案登録
なし |
| (1 0) 田辺麻衣、水島 洋、金谷泰宏 わが国における稀少・難治性疾患登録の現状と課題 難病医療ネットワーク学会 (2013.11.9 大阪) | 3 . その他
なし |
| (1 1) 水島 洋 飯島久美子 長寿遺伝子・がん関連遺伝子の mRNA 解析検査の新提案 臨床ゲノム医療学会 (2013.11.23 大阪) | |
| (1 2) 水島 洋 インターネットによる難病・希少疾患情報の現状と課題 JIMA インターネット医療フォーラム (2013.12.5 東京) | |
| (1 3) 水島 洋、田辺麻衣、金谷泰宏 難病登録の現状・課題と国際的な動向 日本臨床薬理学会 (2013.12.6 東京) | |
| (1 4) 水島 洋 田辺麻衣 金谷泰宏 IS013606 アーキタイプに基づく難病データベース アーキタイプ研究会 (2014.1.13 東京) | |
| (1 5) 水島 洋 難病・災害のためのクラウド型情報ネットワーク NORTH インターネットシンポジウム (2014.2.19 札幌) | |
| (1 6) 石峯康浩、水島 洋、金谷泰宏 災害時健康支援情報共有システムの開発と国立保健医療科学院の研修における利活用 第 19 回日本集団災害医学会総会 (2014.2.26 東京) | |
| (1 7) Mizushima H, Kimura E, Tanabe M, Sato Y, Kanatani Y. Current status of Rare Disease (Nambyo) registry in Japan. RE(ACT) Congress (2014.3.5-8 Basel) | |