

## 研究データベース調査

研究分担者 木村 円 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

### 研究要旨

正確な診断に基づく臨床情報を収集、希少疾患の疫学・自然歴を解明し、新規治療開発を目指した治験・臨床研究の実施を円滑にし、また施策への貢献を目的とした全国規模のレジストリーを国際的な協調のもと構築、運用してきたことを背景に、国際的、国内的なレジストリーの状況および、登録システムのセキュリティについて検討し報告した。

### 共同研究者

中村治雅（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）

（倫理面への配慮）

本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施している：ジストロフィン症患者登録（A2014-161）、GNE 縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者登録（A2011-079）、筋強直性ジストロフィー患者登録（A2013-143）、先天性筋疾患登録（A2015-110）。特に遺伝情報を含む個人情報を取り扱っており倫理面への配慮、情報管理体制には万全の体制をとって実施している。運用中の Web 登録システムは、日本の代表的企業が提供する最先端の匿名化技術を応用した厳密な情報セキュリティシステムを備え、厳重な個人情報の保護が担保される。

### A. 研究目的

我々は主任研究者・水島の指導的なアドバイスを受け、国立精神・神経医療研究センターのインハウス研究として国際協調に基づく神経筋疾患ナショナルレジストリー Remudy を運用してきた。また「難治性筋疾患の疫学・自然歴の収集および治療開発促進を目的とした疾患レジストリー研究」（H26-難治等（難）一般-086）を受け、難治性筋疾患への拡大を指向し、臨床研究を推進のため精確な登録情報を収集するレジストリーを運用してきた。また国内外の様々な疾患レジストリーの構築をすすめる研究者に対しても、方法論や問題点の共有化を積極的にすすめてきた。また Remudy の実績を元に、クリニカルイノベーションネットワーク構想の実装化に向け創薬に活用するためのレジストリーの構築をすすめてきた。こういった経験を活かし本研究課題である「臨床効果データベースの構築・運用方法の標準化」を達成するために、国内外の研究データベース調査をすすめた。

### B. 研究方法

神経筋疾患患者情報登録 Remudy の登録情報項目の検討：個人情報の収集方法、情報更新方法について検討した。次に登録情報の解析結果から臨床的情報のばらつきについて、情報更新に伴う誤差についても検討を加えた。規制当局の求めるデータの質を維持するための情報収集のしくみについてクリニカルイノベーションネットワークの実装化の取り組みから得られた情報について

も共有した。また Remudy と密接なつながりのある TREAT-NMD および RD-connect、また国際的な希少疾患研究コンソーシアムである The International Rare Disease Research Consortium (IRDIRC) などに関して国際的な登録情報の共有化についての情報を収集するとともに、IRDIRC に関連して、日本医療研究開発機構 (AMED) が主導する未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD) におけるデータベース運用に関する情報を収集しまとめた。

## C. 研究結果

### 1. 神経・筋疾患患者情報登録システム Remudy の現状

ナショナルレジストリーとして、正確な遺伝情報を登録するためこれに対応する遺伝子解析システムをあわせて運用した。2017 年 3 月末日までにそれぞれ、ジストロフィノパチー：1,614、GNE ミオパチー (DMRV)：187、筋強直性ジストロフィー (DM, 事務局は大阪大学)：602、先天性筋疾患：14 件の登録依頼を受けた。一年毎に登録情報の更新を進めた。また、ウェブサイト、市民公開講座 (NCNP、分担および協力施設、関連の研究班を含む)、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク、国立病院機構神経・筋疾患研究ネットワーク、地域の医療担当者向けの勉強会、患者団体主催の講演会等を通じ、登録の意義、手順、現状などをわかりやすく周知した。最新の臨床研究に関する情報提供：郵送の媒体 (Remudy 通信 年 3 回)、e-mail (Remudy ニュースレター 月 2-3 回)、ホームページ (週に 2-3 回の更新) を継続して実施した。周知が不十分な地域の医療機関に対しても積極的に情報提供を行った。2009 年 7 月以来、登録用紙を書留郵便により郵送する神ベースの登録システムを採用しているが、2015 年より Web 患者情報登録システムを運用し、2017

年 3 月末までに、Web システムの利用登録患者の合計は 380 名、Web システムの利用登録をすませた協力医師は 47 名だった。登録項目の記載方法説明書 (記載例) の改良を行い、ウェブベースによる登録と更新手順の改良も検討した。TREAT-NMD 及び NCNP を介し、臨床開発企業およびアカデミアの研究者への情報開示依頼、および患者リクルートに関する情報提供を実施した。情報開示、情報提供のための利用は、2016 年度は 3 月末まで 7 件 (2010 年から総計 27 件) であった。情報提供の手数料の授受に関して検討を行い契約手続きおよび実施手順を整備した。

### 2. 登録情報の解析 - 情報更新に伴う誤差の検討

Remudy では、医師署名の日付を参考にして 1 年後に、登録者にそれぞれ更新用紙を郵送し、更新時期を通知している。そのあとの診察時の最新情報が更新情報として登録されるしくみになっていることから、情報更新には約 1 年間のマージン期間を設け、通知から 1 年を過ぎた時点から更新情報の未着として扱ってきた。最初の登録 (新規登録) 書類の医師署名日から 3 年を経過したものが「更新情報未着」と分類した。2016 年 10 月 31 日現在で、更新情報未着は 1,410 件中 535 件 (37.9%) であった。その内訳は重症のデュシャンス型 (Duchenne muscular dystrophy: DMD) が 403 (1,094, 36.8%)、中間型 (Intermediate muscular dystrophy: IMD) が 15 (34, 44.1%)、軽症のベッカー型 (Becker muscular dystrophy: BMD) が 93 (282, 33.0%) であった。DMD の更新情報未着の 403 例のうち、歩行機能獲得前が 10 例、歩行可能が 159 例、歩行不可能が 234 例、IMD の更新情報未着の 34 例のうち、歩行機能獲得前は 0 例、歩行可能が 5 例、歩行不可能が 10 例、BMD の更新情報未着の 93 例のうち、歩行機能獲得前が 1 例、歩行可能が 72 例、歩行不可能が 20

例であった。さらに DMD の未着 403 例を生年別にみると、1990 年代生まれが 10 例、2000 年代生まれが 137 例であった。また病型別に歩行可能・不可能を分析した結果では、歩行不可能が 710 例であり、その内訳は 13 歳未満に歩行不可能になったものが 602 例、13 歳以上 17 歳未満に歩行不可能になったものが 60 例、17 歳以上に歩行不可能になったものが 48 例だった。歩行可能例は 679 例で、その内訳は 13 歳未満が 537 例、13 歳以上 17 歳未満が 35 例、17 歳以上が 107 例だった。13 歳未満で歩行可能な 537 名のうち、DMD が 443 例、IMD が 10 例、BMD が 84 例だった。13 歳以上 17 歳未満の 35 例のうち、DMD が 15 例、IMD が 2 例、BMD が 18 例だった。17 歳以上の 107 例のうち、DMD が 1 例、IMD が 1 例、BMD が 105 例だった。

### 3. クリニカルイノベーションネットワーク (CIN) 構想

平成 27 年より、疾患登録システムを活用した臨床研究基盤整備、臨床開発の効率化を目指すクリニカルイノベーションネットワーク (CIN) 構想が開始された。CIN においては、患者レジストリーを利用し、研究者・製薬企業に患者の疫学的データの提供、臨床試験の対象となる患者実態調査、リクルートの実施、またレジストリー情報を使った自然歴調査、対照群としての利用、さらには製造販売後における利用が考えられてきた。CIN においても疾患レジストリーの実態把握が重要な位置付けとされており、希少疾患におけるレジストリー実態調査を行った。その結果、国では、治験で必要とされている登録情報の質の担保、治験の対照群で使用される項目は収集されてはいなかった。患者レジストリーについての情報は十分に公開されているとは言い難い状況である点を共通認識として共有した。

### 4. Remudy と国際協調

2007 年、TREAT-NMD (Translational Research in Europe - Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases, network of excellence for neuromuscular diseases) は、ヨーロッパ委員会 (European Commission) の第 6 次 Framework Program (FP6) と AFM (Association Francais contre les Myopathies) のグラントによって構築された、欧州を中心に神経筋疾患の診断、患者のケア、新たな治療法の開発を目的に、患者および支援団体、医療者やヘルスケアに携わる職種、研究者・製薬企業、規制当局が協調した活動である。米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) 他、欧州以外 (アジア・オセアニア等) の研究機関も参加し世界的規模のネットワークとして発展し、2012 年 1 月からは世界的な TREAT-NMD alliance となった。このなかで重要なパートと位置付けられているのが国際的な患者登録データベース・TREAT-NMD Global Database の構築で、これまでに存在していた各国や各地域もしくは小規模なネットワークで構築されていた患者データベースを、登録項目を統一することで統合したものである。2007 年からジストロフィン症 (Duchenne/Becker muscular dystrophy: DMD/BMD) と脊髄性筋萎縮症 (Spinal muscular atrophy: SMA) のグローバルレジストリーがはじまり、欧州や北米だけでなく日本を含めたアジア地域の各国にも新たな患者登録データベース構築が促進されてきた。原則として各国に存在する患者登録データベースの運営を基本とし、憲章 (Charter for TREAT-NMD patient database/registry) にのっとった運営、各国のデータベースの代表者の選出 (TREAT-NMD Global Database Oversight Committee, TGDOC) と代表者会議の開催、登録項目の統一 (tool kit)、各国のデータベース関係者を一同に集めたトレーニング (TREAT-NMD Curator's Training Course) の開催などを通じ世界に浸透してきた。集約され

た情報は医薬品開発に携わる研究者や製薬企業に提供され、多くの企業および研究者によって臨床試験の計画や参加者のリクルートのために利用されてきた。また臨床試験の準備として標準的治療の均てん化や治療による費用対効果を検討するための経済的負担の調査研究も実施された。

Remudy の登録情報は TREAT-NMD tool kit を踏襲する形で我が国の実情に沿うようにアレンジされたものであり情報の共有化が第一の目的であった。一方で、クリニカルイノベーションネットワークの項で述べたように、規制当局が求めるクオリティを満たす形ではないことが、今後の課題であると考えられた。RD-connect は、FP7 による希少疾患の臨床情報、ゲノム/オミックス情報、サンプル等をリンクさせるための基盤整備の取り組みでありヨーロッパを中心に新しい Information and Communication Technology (ICT) のしくみを提案しながらすすめられてきた。レジストリーを含むそれぞれの情報を ID-card としてカタログ化するとともに、それぞれをリンクさせるツール、オミックス解析ツールなどの開発も、ウェブサイト公開しすすめてきた。IRDiRC では、患者登録に関連する事項として希少疾患の研究倫理や個人情報に関する取り組みがすすめられるとともに、国際的な登録情報の共有化の是非についてもディスカッションされてきた。これらの情報を収集し共有化してきた。IRDiRC に関連して、我が国の未診断疾患イニシアチブ IRUD におけるデータベース運用に関する情報を収集し共有した。IRUD では、Match maker exchange に対応できるように、Human phenotype ontology (HPO) を用いた表現型を登録しこれを比較する試みを進めているが、さらに詳細な病歴情報やナラティブ情報を含めて国内の研究者間で共有することも重要視されてきた。現在、IRUD が運用する IRUD exchange は、オーストラリアの Garavan Institute of Medical Research の Dr. Tudor

Groza によって開発された Patient Archive を我が国の実情に合わせてアレンジしたものであり、HPO による表現型入力と遺伝情報を匿名化して登録する方法を採用した。また添付書類として病歴情報を受け渡すことも可能となった。細かな権限の設定、それぞれのケース毎の情報共有化（マッチメイク）を可能とした。現状はセキュリティに配慮し端末は固定 IP アドレスを登録し物理的なキーとパスワードによってアクセスを制限している。

#### 5. セキュリティ対策

Remudy のウェブ登録システムでは個人情報部分を切り離し、暗号化の上クラウドサーバに格納することで個々の端末に情報を残さないシステムであり、世界的に見ても登録システムとしてのセキュリティレベルは高いが、一方で利用者の登録や事務局での運用には一定のスキルと手間が必要であり今後の課題と考えられた。RD-connect 等の研究の発展から、ICT 技術の進歩はよりよいシステムの開発につながるものと考えられた。

#### D. 考察

Remudy は神経筋疾患、希少な難治性神経筋疾患の治療開発を目指した臨床研究の基盤であり、臨床研究のための全国的なネットワークとリンクする患者・医療者・研究者・開発企業・行政・規制当局等が一体となった開発のモデルを提示した。また希少性疾患の国際的協調に積極的に参画し、指定難病や希少な難治性疾患の新しいフレームワークを検討するための重要な情報提供を継続してきた。

今回の登録データの解析の結果から時間経過とともにデータベースに登録された情報の精度の問題が大きくなっていることが明らかになった。病気が進行することで登録情報更新のモチベ

ーションがネガティブな方向に変化し、登録情報の更新の遅れによるバイアスが影響している可能性などが指摘された。これは患者主体の登録情報の限界とも考えられた。今後データベースを維持管理していくために重要な課題である。現在、世界的にも Good Clinical Practice (GCP)、Good Post-marketing Study Practice (GPSP) 等のいわゆる治験・市販後調査のクオリティを担保したしくみが検討されており、患者が主体となるだけでなく、研究者のマンプワー、医療情報システムとのリンクによる方法論の検討が進められるべきと考えた。また今回は、参加者の数を出来るだけ確保しつつ、一つ一つのデータのクオリティコントロールを実施することを計画する上でも貴重な情報が提示できたと考えている。さらに今後の患者レジストリーの構築、利活用の推進に向けて、CIN の取り組みとも協力しつつレジストリー情報の一元的な公開の方策を進めるべきである。

## E. 結論

国際的に、臨床情報、ゲノム・オミックス情報、ファーマコゲノミクス情報、サンプルの所在や利活用に関する情報のリンクによる共有化が、臨床研究を協力的に推進する基盤としてすすめられてきた。一方で個人情報に関する取り組みは大切であり、時代とともに変化する条件を調整し、研究開発に寄与するシステムを展開していくことが重要な検討課題と考えられ、国内の基盤整備を早急に進める必要がある。

## F. 健康危険情報

特記すべきものなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Saito T, Kawai M, Kimura E, Ogata K,

Takahashi T, Kobayashi M, Takada H, Kuru S, Mikata T, Matsumura T, Yonemoto N, Fujimura H, Sakoda S. Study of Duchenne muscular dystrophy long-term survivors aged 40 years and older living in specialized institutions in Japan. *Neuromuscul Disord.* 27(2):107-14, 2017.

### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし