

## 目次

はじめに

海外における患者レジストリーに関する主要なガイドライン

本編

1. 患者レジストリーとは
2. レジストリーの計画・設計
3. レジストリーの変更・移行あるいは終了
4. レジストリーのデータ要素
5. データソース
6. データの質・レジストリーの質
7. 倫理的・法的観点 – プライバシー・機密性
8. レジストリーと他のデータソース
9. レジストリー・データの分析・解釈・報告
10. 患者と医療提供者のリクルートとマネジメント
11. 製品安全性評価のためのレジストリー活用
12. 希少疾患のレジストリー
13. 公民パートナーシップ
14. レジストリーの所有とデータ利用
15. 維持・資金確保と利用

## はじめに

近年、国の内外で、多数の患者レジストリー（症例登録）が構築され、それらの相互運用性が課題となっている。米国、欧州においては既存のレジストリー全体の把握に努めると共に、問題の所在を明らかにし、解決あるいは改善に向けて取り組んでおり、その一環として患者レジストリーの構築に関わるガイドが出されている。米国においては、Agency for Healthcare Research and Quality（AHRQ）が数年に渡る取り組みを纏め、レジストリー関係者のためのユーザガイドを発行し、欧州ではPARENTとよばれる患者レジストリーに関する取り組みにおいてガイドラインが出されている。いずれにおいても、どのようなレジストリーがあるかを関係者が共有できるよう、また重複を減らすよう、レジストリーを登録する「レジストリーのためのレジストリー」の整備が進められている。

また、一方で、リアルワールドデータの集積・分析から得られたエビデンス（Real-World Evidence: RWE）の議論がある。治験において順守が求められるICH GCPのRenovationに関するホワイトペーパーが2017年1月、公表された[4]。伝統的な試験のデータだけでなく、リアルワールドデータの活用の可能性が述べられている。リアルワールドデータについては厳密な定義があるわけではないが、典型的にはEHR（電子カルテ）のデータ、管理的データ、診療報酬請求データ（レセプトやDPC）

などが含まれる。さらに、レジストリー・データ、レトロスペクティブに収集された臨床データベースなども含めて考えられている。リアルワールドデータは、治験環境で収集されるデータのようなコントロールはなく、その質が課題となる一方、治験データでは得られない情報を提供し得るとしている。規制とリアルワールドデータ活用の方向性は、レジストリー・データの質の管理の議論に拍車をかけるものと考えられる。

## 海外における患者レジストリーに関する主要なガイドライン

患者レジストリーの構築・運用に関わる代表的なガイドラインとして、以下がある。

### (1) 米国厚生省 AHRQ ユーザガイド

「患者アウトカム評価のためのレジストリー- ユーザガイド 第3版」 (Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide, Third Edition) , 2012, AHRQ

米国厚生省 (Health and Human Services) の医療の研究と質に関するエージェンシー (Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ) が中心となり、レジストリーに関するユーザガイドを纏めている (初版2007年、第2版2010年、第3版2012年)。同ガイドはレジストリーの構築、運営にあたっての包括的ガイドである。本ユーザガイドは第1巻と第2巻からなり、全体で6つのセクションからなる。第1巻は「レジストリーの構築」「レジストリーに関する法的・倫理的考察」「レジストリーの運営」の3つのセクションからなる。第2巻は「レジストリー・データと他データソースの結合に関わる技術的、法的、分析的観点からの考察」「患者レジストリーにおける特殊応用」「レジストリーの評価」からなる。

### Copyright Information:

©2014 United States Government, as represented by the Secretary of the Department of Health and Human Services, by assignment. All rights reserved. The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) permits members of the public to reproduce, redistribute, publicly display, and incorporate this work into other materials provided that it must be reproduced without any changes to the work or portions thereof, except as permitted as fair use under the U. S. Copyright Act. This work contains certain tables and figures noted herein that are subject to copyright owned by third parties. These tables and figures may not be reproduced, redistributed, or incorporated into other materials independent of this work without permission of the third-party copyright owner (s) . This work may not be reproduced, reprinted, or redistributed for a fee, nor may the work be sold for profit or incorporated into a profit-making venture without the express written permission of AHRQ. This work is subject to the restrictions of Section 1140 of the Social Security Act, 42 U.S.C. §1320b-10. When parts of this work are used or quoted, the following citation should be used:

### Citation:

Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a

Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13 (14) - EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014.  
<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>.

#### 「患者レジストリーのレジストリー」 (RoPR)

AHRQは、臨床試験の登録システムであるClinicalTrials.govを補完するものとして、レジストリーに固有のデータ要素を追加したRoPR (Registry of Patient Registries) システムを設計・開発している。

<https://patientregistry.ahrq.gov/>

RoPRは、レジストリー所有者の間での連携を推進し、重複を減らし、透明性を推進するためレジストリー情報を提供する。レジストリー所有者は同サイトで以下の情報を提供できる：

- ・レジストリーのタイプと目的
- ・連絡方法及びアクセス条件 -どのような状況であればレジストリーにコンタクトをとってよいか、連携に関心がある人がどこにコンタクトしたらよいか、参加あるいはデータアクセスについて
- ・経過報告- レジストリーの進展に関する情報および入手可能な進捗に関する報告書の参照
- ・カンマ・データ要素 - レジストリー特有の標準、スケール、インスツルメント、メジャーに関する説明

#### (2) 欧州 PARENT ガイドライン

「患者レジストリーの効率的かつ合理的ガバナンスのための方法論的ガイドラインと推奨」 PARENT (cross-border Patient Registries Initiative) Methodological Guidelines and Recommendations for Efficient and Rational Governance of Patient Registries

#### Citation:

Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Project Title: Cross-border Patient Registries Initiative Project Acronym PARENT, PARENT Coordinator Marija Magajne, Matic Meglič, Work Package Leader Metka Zaletel, Deliverable 7, Version 1.0, 2015.

<http://www.patientregistries.eu>

欧州におけるレジストリーに関する動向として、PARENT ジョイント・アクションとよばれる取り組みがある。EUメンバー国の比較を可能とし、相互運用を可能とするレジストリー開発を支援するため、以下を活動目的としてあげている。

- ・特に重要性が認識されている領域のレジストリー (慢性疾患等) を把握すること
  - ・国境を越えて公衆衛生や研究目的に二次データの分析を可能とするため、レジストリーのデータ共有可能性を高めること
  - ・ (EHRなどの) 情報源からレジストリーへのデータ提供プロセスの改善をはかること
- PARENTの取り組みの一環として、ガイドライン「患者レジストリーの効率的かつ合理的ガバナンスのための方法論的ガイドラインと推奨」 PARENT (cross-border Patient Registries Initiative) Methodological Guidelines and Recommendations for Efficient and Rational Governance of Pa

tient Registries が発行されている。

本編では、海外の患者レジストリーに関するガイドラインを調査した結果（平成 28 年度厚生労働科学研究「臨床効果に関するデータベースの国内外での動向に関する研究」[1]）に基づいて、相互利用あるいは統合的研究を妨げる要因や、共通の課題を踏まえて、患者レジストリーの構築と運営にあたって留意すべき点の概要を示す。本編は、特に AHRQ の「患者アウトカム評価のためのレジストリー - ユーザガイド第 3 版」を基本としている。なお、患者レジストリーと概ね同義で使われる英語として、Patient Registry、Disease Registry、Clinical Registry、また registry を database で置き換えた用語も使われているが、以下では患者レジストリー（Patient Registry）という用語で代表する。

# 本編

## 1. 患者レジストリーとは

### レジストリーのタイプ

レジストリーと呼ばれる、第1の大きなグループは臨床患者レジストリーである。これらは「疾患レジストリー」、「患者レジストリー」とも呼ばれる。個々の患者に関するものであり、その状態やアウトカムを扱うものであることから「臨床レジストリー」とも呼ばれている。情報技術の進展と情報学があって、はじめてデータ収集が現実のものとなり発展している。第2のタイプとして、医薬品や医療機器など規制に関するものがある。さらに第3のタイプとして、例えば出生、死亡、感染症などに関する、公衆衛生レジストリーがある。本編では、このうちの第1のタイプである「患者レジストリー」を主な対象としている。レジストリーのタイプについては、詳細な議論があるが、ここでは省略する。

### 「患者レジストリー」とは

以下は、米国、欧州それぞれの代表的なガイドラインにおける患者レジストリーの定義である。

#### AHRQ「患者アウトカム評価のためのレジストリー ユーザガイド 第3版」

「疾患、状態、曝露等により定義される母集団について、所与のアウトカムを評価するために、観察研究手法により、統一形式の臨床データ、他のデータを集める系統だったシステムであり、科学的、臨床的、政策的目的に寄与する」

An organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes.

#### PARENT「患者レジストリーの効率的かつ合理的ガバナンスのための方法論的ガイドラインと推奨」

「疾患、状態、曝露、あるいは医療関連サービスにより定義される人々の集団に関するデータおよび情報を収集、分析し、配信をはかる系統だったシステムであり、事前に定められた科学的、臨床的、あるいは/かつ、公衆衛生の（政策）目的に寄与する」

An organized system that collects, analyses, and disseminates the data and information on a group of people defined by a particular disease, condition, exposure, or health-related service, and that serves a predetermined scientific, clinical or/and public health (policy) purposes.

※同定義は、AHRQのユーザガイドにおける定義を基にしていると明記されている。

### 本編において想定される患者レジストリー

国内の状況に照らして考えると、患者レジストリーに共通する要素としては、以下が挙げられる。

- ・目的には、大きく科学的、臨床的、医療政策、公衆衛生が含まれる。
- ・対象集団は、疾患、状態、曝露、医療行為により定められる。
- ・データが整備されていることは必須である。

- ・観察研究的手法であっても、研究データが含まれる場合がある。
- ・「収集」以外のレジストリーの機能（分析や配信）は、レジストリーを定義づける要素としては必ずしも一般的ではない。

これらを総合して、ここでは「患者レジストリー」とは、およそ次のように説明されるものとする。「あらかじめ定められた科学的、臨床的、政策的、公衆衛生の目的のために、疾患、状態、曝露、医療行為により定義される対象（母集団）について、統一された形式の臨床データ、その他のデータを収集する系統だった枠組みもしくは収集されたデータの集積をいう。観察的方法に基づいた収集を基にして、研究目的で収集されたデータ、診療報酬関連データ等を含む場合もある。」

患者レジストリーには含まれないと考えられる例を挙げるとすると、以下がある。

- ・治験あるいは臨床試験（介入試験）のためのデータ収集
- ・地理だけに基づいた（例えば「〇〇市における」）地域住民の健康・保健データの集積
- ・公衆衛生のインシデンスや報告の集積
- ・「レセプトのみ」、「DPCのみ」等、他の目的で収集されたデータの集積

## 2. レジストリーの計画・設計

患者レジストリーの計画には、以下のようないくつかの段階がある。

- ① 目的の明確化
- ② リサーチ・クエスチョンに応える適切な手段であるかの判断
- ③ 利害関係者の特定
- ④ スコープとターゲット・ポピュレーションの定義
- ⑤ 実現可能性の評価
- ⑥ 財政の確保

レジストリーの計画では、レジストリーの統括、管理に関する全体的な方向性と、運用と内容、倫理的観点、安全性、データアクセス、結果の発表、変更管理の観点を検討する必要がある。患者レジストリーは、「記述目的」を基本とするのか、「リサーチ・クエスチョン」に焦点を当てるのかにより、レジストリーに要求される厳密さは異なってくる。構築するレジストリーの主な目的に応じた設計が必要となる。重要なポイントとしては、以下が挙げられる。

- ・ リサーチ・クエスチョンの定式化
- ・ 研究デザインの選択
- ・ 測定可能な曝露とアウトカムでのリサーチ・クエスチョンの記述
- ・ 対照群は必要かの決定も含め研究のための患者選択
- ・ データはどこから得るかの決定
- ・ どの程度の患者数が、どの程度の期間にわたって必要かの判断

研究対象者の人数および観察（追跡）期間は、レジストリーの全体的な目的に応じて計画する必要がある。これらの主要なデザインの課題を定めたならば、レジストリーの設計について、潜在的バイアス（系統的エラー）の評価の観点からレビューする必要がある。潜在的バイアスの評価を提

供し、このバイアスがどの程度、研究結果に影響し得るかを定量化する力を高めることにより、レジストリーの情報の価値が向上する。

リサーチ・クエスションは、研究対象とする曝露因子とアウトカムの選択、研究による所見が適用される集団（ターゲット・ポピュレーション）の定義など、レジストリー設計をガイドするものになる。レジストリーの母集団はできる限り、ターゲット・ポピュレーションの特徴を近似するものでなければならない。

望ましい対象者の人数や観察年は、期待される臨床的に有意な効果や、効果の推定値の精度を特定することで決定される。さらに実質的には、費用面や、規制目的に関わるか等にも依存する。レジストリーの目的によって、内的、外的あるいはヒストリカルな比較グループの存在は、観測された効果が真の効果か否かの理解を強化するものとなる。レジストリーの研究デザインは、レジストリーが分析に十分な患者数のサブグループを含むよう、個人の何らかの属性（例えば年齢）により、登録基準を制限する。

### 3. レジストリーの変更・移行あるいは終了

また、レジストリーを、いつ、どのように終了あるいは移行するのかについても考えておくことは有用である。

一般に、レジストリーは目的に適っていることを保障するため、主な関係者による定期的な評価が必要である。レジストリーの目的が満たされていないと判明したとき、あるいは、例えば、実際の診療の変化、新しい治療法の導入など、臨床的、その他の変化がレジストリーに影響している場合、レジストリーを変化に適合させるか、あるいは新たなデータの収集は止める必要がある。

多くのレジストリーは、いずれかの時点で変更され、あるいは移行する。レジストリーの移行には、主としてレジストリーの目的の変化、関係者の変化、レジストスリーに重大な影響のある技術的プラットフォームの変化等があり得る。レジストリーの移行に関して考慮すべき事項は、レジストリーの開設時に必要な事項と類似しているが、移行には独自の課題があり得る。慎重に計画し、変更がもたらす影響（例えば法的、倫理的、技術的課題、データ分析等）を検討するチームが重要である。移行チームは、移行に際して生じ得る予期しない状況、あるいは緊急の状況にも備え、計画修正を行う必要がある。プロジェクトチーム、利害関係者、参加者等の間で、オープンにコミュニケーションをもつことは、移行を成功裏に行う上での鍵となる。

レジストリーは、「当初目的を達成した」、「目的を達成することができない」、「適切ではなくなった」、「資金の維持ができない」などの理由により、データの収集を終了することがある。終了時点を決めないレジストリーを計画するならば、データ品質、対象者登録、興味の対象とするエンドポイントを検討でき、いつレジストリーを終了するかを決定する上で必要な情報の妥当な目標を設定しておくことが推奨される。

### 4. レジストリーのデータ要素

レジストリーに含めるデータ要素の選定・決定においては、「不可欠なデータ要素」と「望ましいデータ要素」の見極めが重要であり、専門家グループによる十分な検討が必要である。データ要素の選択には、

- ・対象とする領域

- ・ 確立された医療データの標準の確認
- ・ 共通的なデータ定義
- ・ 患者識別子

などの要因が考えられる。データ要素を決定したならば、実際のデータ形式を作成し、データ収集のツールについてパイロットテストを行う。パイロットテストでは、手入力の場合は回答者側の負担の度合いの評価は欠くことができない。また、想定されるリサーチ・クエスチョン进行评估し、欠損値が起りうる可能性をデータ要素について評価する。自動収集の場合は、様々なケースを想定したサンプルを用意し、データ収集ツール（プログラム）のテストを行う必要がある。

データ項目の選択では、「先々必要となるかもしれない」、「後で追加するのは困難」との懸念から、項目が多くなりがちである。しかし、一般的に、ほとんど関心を払われず、使われないデータ項目が少なくない場合、レジストリーの完成度は低くなる傾向がある。目的、構築されるレジストリーの信頼性、利用可能性という点に照らして、複雑になりすぎないように見極めることが必要である。具体的には、次のような要因のバランスを考慮する必要がある。

- ・ レジストリーの整合性
- ・ 主要なアウトカムの分析からみた項目の重要性
- ・ 項目の信頼性
- ・ 回答者の負担の度合いの評価を含め収集に関わるコスト
- ・ 収集後に必要となるレジストリー整備のためのコスト

#### 【参考】患者報告アウトカム

AHRQのユーザガイドでは、患者報告アウトカム（Patient-reported outcomes: PROs）についての説明がなされている。患者報告アウトカム（PROs）とは、医師が介在することなく患者から直接取得した健康状態のことで、まだ国内では一般的ではないが、疾患の始まりからの自然経過（natural history of disease）、質の向上、有効性、効果比較研究など、多くの目的で設計されるレジストリーで有用な情報とされている。PROsを用いる場合は、いつ、どのようにデータを集めるのか、どのような手法を用いるのか、どのような測定法（instruments）を用いるのか等を考える必要がある。測定法に関しては、一般的な評価スケール（健康に関わるQOL）、疾患固有のスケール、症状固有のスケール、多様な領域（身体的、社会的、感情など）にわたる評価、受けたケアに対する満足度評価スケールなど、多くの妥当性を評価された測定法やメジャーがある。測定法やメジャーの選択にあたっては以下を定義することが重要である。

- ・ 関心の対象となる母集団
- ・ 関心のあるアウトカム
- ・ 想定されるレジストリーの利用者
- ・ レジストリーの目的

これらの要因を定義することで、どのPROsが有用で、適切かを見極めることが容易になる。変化の検出にあたってのインストルメントの妥当性、信頼性、可用性も考慮する必要がある。PROsが選択された後は、インストルメントがどのように適用され、データがどのようにレジストリーに入力されるかについて、患者、サイトにわたっての一貫性に焦点を絞るべきである。

## 5. データソース

1つのレジストリーに、複数のデータソースからデータを収集する場合がある。レジストリーの直接的な目的のために収集するデータ元を「一次的ソース」とよぶと、レジストリー以外の目的のために使われるデータ元は「二次的ソース」とよぶことができる。一次的ソースに比べて、二次的ソースについては、データは「均一的であるか」、「構造化されているか」、「バリデーションがなされているか」等、様々な点で差異があり得る。そのため、二次的データの本来の目的と性質を明確に把握することが推奨される。レジストリーに利用し得るかどうかの判断には、二次ソースのデータは、どのように収集され、どのように確認あるいはバリデートされているかの把握が必要である。一般にレジストリーにリンクされる可能性が考えられる二次的ソースとしては、電子診療記録、組織内で保有するデータベース、病院の医事・診療報酬に関わるデータ、死亡記録・出生記録、関連する既存の臨床レジストリー・臨床データベース、等がある。

二次的ソースからのデータと、レジストリーに登録されている患者を正確にマッチするためには、一般には十分な識別情報が必要となる。マッチングの方法に関する研究論文が見られるが、対象とするレジストリーに適用可能か、完全なマッチング（すべてが網羅されるとともに、誤った突合はされない）は可能か、完全でない場合は、どの程度の精度が期待されるか等の評価が必要である。

レジストリー・データの収集、クレンジング、保存、評価、報告のための統合化システムの有無、利用するシステムの機能は、レジストリー・データの効用を決定付けるものとなる。データ収集の手順や利用可能なシステムには、かなり幅があるため、目的に応じて、適した手順やシステムを選択する必要がある。

## 6. データの質・レジストリーの質

データの質に関する最終的な要因としては、データ要素がどのように構造化され、定義されているか、データを扱う人材はどのように訓練されているか、データ自体の問題（例えば、欠損値、範囲外、論理的に不整合な値、等）はどう対処されているか、が挙げられる。標準が定義されているデータ項目（例えば医薬品や臨床検査項目）について、標準化されたデータを格納する場合は、標準化が均一になされているかも重要である。

「質の保障」は、レジストリーの目的と、意図するレジストリー・データの活用を達成するため、データが実際に確立された手順に則って収集され、あらかじめ要求される質の基準を満たしていることを確認することを目的とする。規制に関係するレジストリーについては、固有のガイドラインや要件に準拠することが求められる。

質保障の計画策定は、潜在的に犯し易い誤り、意図する目的に照らしてレジストリーの質に影響し得る最も重要な、または最も犯し易いエラーの源を特定することに基づく。内容によっては大きなコストに繋がるため、質保障の計画策定には「リスクベースド・アプローチ」が推奨される。

質保障のための要件は、本来、レジストリーの設置、構築の際に定義されなければならないが、実際に構築を進めて初めてわかることも少なくなく、質に関する知見は、共有化をはかることが望まれる。特に公的資金が投入されている場合は、構築された結果だけでなく、構築のプロセス、生じた課題、対応策、事前に定めるべき事項等を報告し、共有可能にすることが求められる。

### レジストリーの評価

レジストリーは有用な情報を提供し得るが、レジストリーからの情報が、より有用なものとなるためには、厳密さのレベルがある。「質」という用語は、レジストリーを用いた分析において「推定に伴うバイアスや誤りを防ぎ得る」という信頼性を表している。質についての、いかなる評価にも限界があるが、「質のコンポーネント分析 (quality component analysis)」は、ハイレベルでの結果に影響し得る要因を評価するため、また「科学的プロセスに関する研究の質」と「研究プロセスで生じるデータ/知見に関するエビデンスの質」を区別するために利用される。質のコンポーネントは、

- ・任意の患者レジストリーに対するチェックリストとしての「グッドプラクティスの基本要素」であるか、または
- ・ある状況下で情報の価値を高め得る「潜在的なグッドプラクティスの強化」

に分類される。評価の結果は、疾患領域、レジストリーのタイプ、レジストリーの目的に応じて検討されるべきものであり、実現可能性とコスト妥当性を考慮する必要がある。

## 7. 倫理的・法的観点 - プライバシー・機密性

患者レジストリーの開発においては、慎重な倫理的、法的な考慮が不可欠である。国内においては、「個人情報保護に関する法律」、「個人情報保護に関する法律についてのガイドライン(通則編)」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイダンス」、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」等の他、新たに「次世代医療基盤法(医療ビッグデータ法)」、「臨床研究法」が公布され、医療データの活用、臨床研究の推進にあたって準拠すべき法規、倫理指針が整備されつつある。研究を実施する機関、団体は、レジストリーの開発が公的資金か否かによらず、組織内で職員が実施する、あるいは委託事業者が実施する全ての活動について、適用される法規、倫理指針の順守が求められる。さらに、医療情報は欧州をはじめ他の国々で、それぞれのルールによって法的に保護されている。海外との共同研究では当該国の法規との関係に関しても十分な事前の協議・確認が必要となる。

法規制、倫理指針による要件が、どのようにレジストリーに適用されるかは、レジストリーの目的、レジストリーを作成・維持する組織・機関の種類、データを提供する組織・機関の種類、およびレジストリー・データが、どの程度、個人識別可能であるかに影響される。

日本国内における個人情報保護法上の考え方については、日本医学会連合から出されている「各学会活動における個人情報保護法の取り扱いと配慮について」(2017年10月25日)を参考にすることができる。

<http://www.jmsf.or.jp/files/privacy02.pdf>

<http://www.jmsf.or.jp/files/privacy01.pdf>

### インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセントの要件に関わる課題は、患者レジストリーと治験では通常、異なっている。例えば、レジストリーはパブリックヘルスの取り組みなど、必ずしも「人を対象とした研究」ではない活動にも活用され得る。また、レジストリーは複数の電子的なデータソース(診療報酬請求データ、電子診療記録など)からデータを統合化し、あるいはバイオバンクにリンクされる場合もある。倫理委員会(IRB)は、レジストリーの目的および参加者に対するリスクに応じて、レ

ジストリーによってはインフォームド・コンセントの適用除外や、例えば口頭でのコンセントを承認する場合がある。

構築されたレジストリーのスコップを変更するとき、例えばデータ共有の方針の変更、プロトコルの変更、フォローアップ期間の延長などの場合は、参加者に対して再度のコンセントを求める必要が生じるかもしれない。インフォームド・コンセントの手続きを計画するときは、レジストリーの開発者は、文書化と様式、コンセントの改訂と再コンセント、規制要件の適用可能性、研究からの参加者の離脱、患者データや生体試料の物理的、電子的なセキュリティなどの要因を考慮する必要がある。

#### 医療提供者、製造業者等の機密性と法的検討事項

患者レジストリーは、貴重なデータソースであることが認識されるにつれて、特にデータが訴訟、その他の司法上の、あるいは行政上の手続きで求められる場合に、プライバシーと機密性に関わる問題が示されるようになった。レジストリーには、医療提供者、企業などに関する、プライベートな、あるいは機密性のある、または所有権のある情報が含まれる場合がある。これまで、個人が識別可能な患者情報に関しては、大きな関心が払われてきたが、医療提供者や企業に関するレジストリー・データの保護については、同様のレベルでの議論はされて来なかった。レジストリーの開発者は、開発段階でこれらの課題を考慮し、レジストリー・データの（例えば訴訟に際して）求めがあった場合に備えて、方針と手続きを明文化して備える必要がある。

## 8. レジストリーと他のデータソース

### 電子カルテシステムとレジストリー間の相互運用性

患者レジストリーの構築、活用が大きく進むにつれて、電子カルテシステムとレジストリー間の相互運用性が、ますます重要性を増している。医療者が電子カルテシステムと適用可能なレジストリーとのインターフェースをとりたとき、カスタム化や電子カルテベンダーから許可を得ることなくできるように、相互運用性はオープンな標準に基づくことが求められる。

相互運用性は、正確で、一貫性あるデータ交換および、交換された情報の利用において必要とされる。文法的・形式上の相互運用性（データ交換できること）だけでなく、意味的な相互運用性（交換されたデータの意味を相互に理解可能とすること）がコアであり、電子カルテシステムとレジストリーがデータを成功裏に共有できるようにするために成立していなければならない。現在、完全な相互運用性は、必ずしも達成できていないが、開発にオープン・スタンダードの適用を成功させることは、現時点での実際に可能な利便性を活用しつつインクリメンタルに相互運用性を向上させていく、実際的なアプローチであると言える。電子カルテ情報の統合化の努力においては、関連する法規制、ガイドラインの要件に準拠することが必要である。

### 新たな研究を支援するためのレジストリーと他のデータソースの連結

レジストリーのデータだけでは答えられないリサーチ・クエスチョンについて研究するため、レジストリー・データを他のデータソース（例えばレセプトデータや、他の患者レジストリー）と連結することが計画される場合がある。データ連結の計画プロセスにおいては、次の重要な二つの点

について検討する必要がある。

- ① データ連結のための実現可能な技術的アプローチは何か
- ② オリジナルのデータセットの作成に適用された許可、契約内容・条件において、データ連結は法的に実現可能か

レコード・リンケージのため、例えば、決定的マッチング、確率的マッチングなど、統計的技術が存在する。利用可能なデータのタイプに応じた技術の選択、連結のためのプロジェクトには、例えば、一方のデータベースにしか存在しないレコードや、測定単位のバリエーションなど、一般的課題に対する計画を含める必要がある。さらに、匿名化されたデータが連結により偶発的に再識別可能となり得る可能性について、理解していることは重要である。再識別化のリスクは用いる変数により異なる。リスクを最小化し、法規制要件、倫理指針の要件を満たすように、統計専門家の協力を得て管理する必要がある。

## 9. レジストリー・データの分析・解釈・報告

レジストリー・データの分析と解釈にあたっては、「研究対象となっているのはどのような人か」、「この研究にどのように選択されたのか」、「データはどのように収集、編集され、検証されたのか」、「欠損値はどのように扱われているか」、「分析はどのように行われたか」等について答える必要がある。

研究対象者を記述するにあたっては、「ターゲット・ポピュレーション」、「アクセス可能な母集団」、「意図された母集団」、そして「実際に研究された母集団」の4つの母集団が考えられる。ターゲット・ポピュレーションに対しての、実際の母集団の代表性は、一般化可能性と言われる。

レジストリーのアウトカム分析は、(対象の) リクルートと維持に関する分析、データ収集の完全性についての分析、データの品質についての分析から始まる。検討すべき事項には、追跡不能対象者の評価、重要な共変量についての完全性、どう欠損値が扱われたかについての理解、などが含まれる。レジストリーの分析には、患者母集団、関心の対象とする曝露、エンドポイントに関する情報を提供する必要がある。記述的なレジストリー研究は、患者母集団における様々な要素の頻度やパターンに焦点がある。一方、分析的研究は、患者あるいは治療の特徴とアウトカムとの関連に焦点が当たっている。統計分析計画は、研究計画に示される一次的、二次的な研究目的の評価に用いられる統計手法について述べるもので、レジストリー・データの解釈を示すことは、結果を適切な文脈のもとで理解できるようにするために必要である。これによりレジストリーから得られたことが、ターゲット・ポピュレーションに適用可能となり、患者ケアとアウトカムを向上し得ることに繋がる。

### 連結されたレジストリー・データの分析

後向きデータベース研究は、研究目的以外の一次的目的で収集されたデータ（例えば、レセプトデータベース）を用いるか、あるいは何等かの研究目的で収集されたデータを、他の目的に焦点を当てた二次的研究のために利用する研究である。これらの研究は、多くの疾患の発症率や、有病率、アウトカムに関する相当な情報を提供している。また、新たに提示されるリサーチ・クエスションに対し、迅速に回答するために用いることができる。

しかし、これらの研究は、偏った、あるいは不当な結果を生成し得る可能性があるため、分析の

実施と解釈には特別な配慮が必要である。後向きデータベース研究が直面している課題には、不正確な曝露、アウトカム、交絡の測定、および大規模な研究対象母集団による結果の過大評価がある。こうした落とし穴を避けるために、研究目的、患者母集団、潜在的な交絡因子と修飾因子を明確に定義することが重要である。さらに研究者は、データが元々収集されたときの条件を把握していなければならない。

## 10. 患者と医療提供者のリクルートとマネジメント

レジストリーの参加者としての患者、およびレジストリー・サイトとしての医療提供者のリクルートと維持は、レジストリーの成功のためには不可欠である。リクルートは典型的には、施設（病院、医院、薬局等）、医療提供者、患者などに対して行われる。参加者の動機付けとなる要因、および維持を確保するための要因は、レジストリーによって異なる。参加者に対する要因としては、インセンティブとリスクや負担のバランスとともに、自身との関連性、重要性あるいはレジストリーの科学的な信頼性などが考えられる。

患者と医療提供者のリクルートと維持は、いかにレジストリーがターゲット・ポピュレーションを適切に代表し得るかに影響するため、よく計画された参加登録と維持についての戦略が重要である。リクルートと維持、フォローアップの目標はレジストリー計画フェーズで明示する必要がある。レジストリー構築における逸脱に関しては、それによってもたらされるバイアスのリスクを継続的に評価する必要がある。

### 11. 製品安全性評価のためのレジストリー活用

前向きの製品/疾患レジストリーは、市販後の製品の要件の一環として、自発報告を補足するため、市販後の未解決の安全性課題評価のため、あるいは先を見越したリスク評価のためのツールとして、増加している。レジストリーは、製品の安全性評価のための重要なツールとなり得るが、安全性評価に対する多くのアプローチのうちの一つに過ぎない。安全性のためにレジストリーを設計する場合、収集したデータに基づいて得られた推定の妥当性を保障する上で、レジストリー・サイズ、登録する母集団、フォローアップ期間は、すべて重要である。設計フェーズにおいては、実際に使用されている製品の他の観点、例えば、フォローアップにおける治療法のスイッチング、複数製品の同時使用あるいは、引き続いての使用、投与効果、遅発性効果、および患者の服薬順守などについても考慮が必要である。

安全性評価のために設計されたレジストリーは、時宜を得て、適切な情報が適正な関係者に（製造業者への報告、規制当局への報告を通じて）届くよう計画を設定しなければならない。関係者としては、患者、臨床医、医療提供者、製造業者、承認取得者、さらに保険支払い者が含まれる。安全性評価のために設計されたわけではないレジストリーには、最低限でも、有害事象情報の標準的な報告メカニズムが、レジストリーの標準的運用手続きに記載され、研究者にとって明確になっていることを保障する必要がある。

#### 医療機器レジストリー

医療機器レジストリーは、医療機器に関する患者の経験を把握するためのツールとして、重要性を増している。規制のもとにある製品に関するレジストリーは、それぞれの国における法規・ガイ

ドラインに準拠する。レジストリーは、臨床試験と日常的な場面という、異なる環境における機器の性能の把握を可能にする。しかし、医療機器の固有の特徴のため、レジストリーの開発にあたっては特別な考慮が必要となる。医療機器に関する規制と認可されたガイドラインは、医薬品の場合とは大きく異なり、医薬品に比べて機器の技術は、より短いタイムスパンで早く変化する傾向があり、機器のレジストリーはこうした変化に適応できなければならない。

現在、ユニークな機器識別子がないことも課題となっている。多くの場合、複数の機器が利用されており、機器は医薬品の要素と組み合わせて使われる場合があり、安全性、有効性の評価を、さらに複雑なものにしている。加えて、医療提供者は、機器についての経験の度合いは様々である。このことは患者アウトカムに影響し得るかもしれない（特に埋込み型機器の場合）。医療機器レジストリーは、機器のすべてのパーツをできるだけ多くの識別情報とともに、分類する努力が求められる。多くのレジストリーは、医療者のトレーニングと経験に関わる情報も収集する必要がある。また、医療機器が直接データを電子カルテやレジストリーに送信する機能を有するという最近の動向がある。この新しい技術により、レジストリーへのデータ登録の負担が軽減されレジストリー・データが、よりタイムリーなものとなると考えられる。

## 1 2. 希少疾患のレジストリー

希少疾患レジストリーは、疾患に対する理解を深め、治療プロトコルと療法の開発支援にとって価値あるツールとなり得る。希少疾患の目標には、一般的には以下が含まれる。

疾患の自然歴（natural history）、進行、リスク、特定疾患のアウトカムに関する知識の生成、疾患の遺伝的、分子的、生理学的基礎に関する研究支援、医薬品、医療機器、オーファン・ドラッグの評価のための患者ベースの確立、さらに罹患者と、その家族、医師のつながりの促進。

希少疾患レジストリーでは、患者、者支援団体、規制当局、財政的支援者、公衆衛生機関、臨床医、科学者、企業、支払い者、および個々人と家族などの関係者が重要な役を果たす。患者母集団が限られていることから、希少疾患レジストリーには、固有の計画と設計の課題がある。例えば、研究計画の立案のための疾患に関する情報がほとんど得られていない、診断基準は複雑である、あるいは研究開発中の状況である、疾患固有の患者報告アウトカム・メジャーも得られていないかもしれない。長期的な、場合により生涯にわたるフォローアップが必要かもしれない。こうした課題に向き合いながら、時とともに知識が増加し、あるいは治療法が利用可能となり、希少疾患レジストリーは適応して、移行していくことも必要となり得る。患者と医療者の維持も、レジストリーの構築にわたり、困難となり得る。レジストリー開発者は潜在的課題を見極めるため、フォローアップ率のモニターが必要である。特に複数のステークホルダーが関与する場合は、ガバナンス、データアクセス、発表に関する明確な方針が必要である。

希少疾患（rare diseases: RD）レジストリーは、国際的に大きな関心時であり、多くの共同研究が進行している。欧州においては、希少疾患レジストリーに関するEPIRAREとよばれる取り組みがあり、多くの成果物が公表されている。その一つに、希少疾患の患者登録ガイドライン「EPIRARE 成果物4: 欧州における希少疾患レジストリーのデータソースと質に関するガイドライン」がある。

## 1 3. 公民パートナーシップ

公民パートナーシップ（public-private partnership: PPP）とは、一方が公的組織で、他方が民間組

織であるパートナーシップを指す。PPPは患者レジストリーの開発手法として、ますます利用されるようになってきている。その理由として、一つには承認や、保険の補償範囲、一般の健康ニーズに関する決定を行う上で、政府や保険支払い者がレジストリー・データの利用に、ますます関心を抱くようになってきていることが挙げられる。PPPには、多くのモデルが存在し、例えば、政府機関やアカデミア、複数の国からの保健健康に関わる行政機関、企業、専門職団体、公的な保険支払い者などのパートナーシップがある。計画段階においては、個々の利害関係者に対して役割を明記した明確で透明性のある計画を立てる必要がある。COIマネジメントの計画とともに、分析、公表、データ共有のための指針も極めて重要である。運用段階では、各利害関係者の関心を維持するため、一貫性ある連携・連絡体制に焦点をあてる必要がある。PPPレジストリーが成功する可能性を高める要因としては以下がある。明確で合意された目標があること。個々の利害関係者について役割と責任が明示的であること。当該分野で尊敬される強いリーダーが存在すること。一貫したデータ収集と分析の計画があること。変化する状況に適応し得る柔軟性があること。

学術団体が構築しているレジストリーは非常に多い。学術団体への公的資金の提供も、一種のPPPと考えることができる。国が学術団体に補助金を出した大規模レジストリーで、企業とも共同している場合がある。国が立ち上げの補助金を提供した場合に、その後の自主運営のため、有償でレジストリーを運営する取り組みがある。利用者側は、参加する価値があるとすると一体いくらならば支払う価値があるのかを検討することになる。

#### 14. レジストリーの所有とデータ利用

どのような人や組織がレジストリー・データを利用し得るのか、という問題がある。例えば参加費を徴収して、活用可能とする場合、参加に制限はあるのか、企業による利用はどう考えるのか、などである。臨床試験に関しては、薬剤疫学の観点から以下のガイドラインが出されており、患者レジストリーの議論においても、参照されている。

- ISPOR Book of Terms (Berger et al, 2003)
- ISPE (International Society of Pharmacoepidemiology), Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP)
- CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)
- GRACE (Good Research for Comparative Effectiveness) Initiative
- ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance)
- ICJME (International Committee of Medical Journal Editors)

#### レジストリー・データの所有・共有

レジストリー・データは、レジストリーのスポンサーが所有しているのが一般的ではあるが、PPPではパートナーシップ合意、契約により誰が所有権を有するか定めることが重要となる。レジストリー・データの所有はレジストリー内にあるとしている場合の他、国際ニーマン・ピック病レジストリー (International Niemann-Pick Disease Registry: INPDR) では、専門家による管理のもと患者の所有を定めており、Scientific Advisory Boardに対するリクエストを通じて広くデータにアクセスできることと定めている。製薬企業より資金提供を受けているUK Biologics registerでは、データ所有者は、企業からも運営を担うマンチェスター大学からも独立の、英国リュウマチ学会にある。

所有とは異なる観点で共有がある。レジストリーと企業の連携において、データの共有は、患者から得られた同意の内容に依存する。研究プロトコルにより、匿名データの規制当局との共有は、しばしば認められる。

「複数レジストリーからなるネットワーク」の例としてECが支援する「欧州がんレジストリー・ネットワーク (European Network of Cancer Registries: ENCR)」では調和されたデータの収集と欧州のがんに関する集約インディケータ（発症、死亡率、生存率）の配信を促進するため、アドホックなプラットフォームが開発された。また、希少疾患では特にデータ共有の意義は大きい。一方、データ共有には、共有する場合のプライバシー保護の問題（患者の許諾は得られているか）、共有のためのインフラ・ストラクチャ、企業の観点からは知的財産の保護、データの質と規制要件、標準化・相互運用性など、検討すべき事項は多い。

### レジストリー・データの利用・アクセス

レジストリー・データへのアクセスは規制当局、企業をはじめ多くの組織がリクエストを出し得る。製薬企業や医療機器製造企業は、その製品が適用された患者のデータの利用や、治験の対照としてレジストリー・データをリクエストし得る。レジストリーに登録された患者が使用する市販後製品が、レジストリーのスポンサー企業の製品である場合、スポンサーは安全性報告の義務を負う。AHRQユーザガイドにおける議論では、データアクセスは米国HIPPA法、インフォームド・コンセント文書、貢献しているサイトとレジストリー側のデータ利用合意書を順守する必要があるとし、インフォームド・コンセント文書は「患者の診療データ」と「その情報の最終的な利用」の関係を定める鍵であり、誰がどのデータを見るのか、機密性はどう維持されるのかを明示的に説明する必要があるとしている。

PPPのようにパートナーの多いレジストリーでは共通のインフォームド・コンセント様式を用いることが望ましい。データアクセスのリクエストに対しては、科学的助言委員会や管理主体が対応することが多いが、PPPではすべての利害関係者が合意し得る、透明性・一貫性ある方法でデータアクセスの方針を策定し、リクエストを管理する役を担う公式のData Access and Publications Committee (DAPC) を検討すべきとしている。

## 15. 維持・資金確保と利用

レジストリーの維持・運営には資金が必要である。国内でも、例えば、会員から参加費を徴収して会員には利用権が与えられる、あるいは寄付を募る、製薬企業との共同で開発する、など幾つかの試みがある。

### データ利用と資金調達モデル

DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) は、国際的な血液透析患者の前向きコホート研究で、運営は非営利研究機関であるArbor Research Collaborative for Health (ARCH) が担っている。参加施設は米国、フランス、日本など19か国の透析施設を代表するようARCHが無作為に透析施設を抽出している。対象は、各施設の患者の中から無作為に抽出された患者で、その患者のデータのみを調査に用いている。参加者数は第1フェーズで23,298名となっている。DROPSは民間企業、公的資金、専門学会のコンソーシウムから資金提供を受けている。DOPPSは外部資金の調達を推奨

している。データの使用のためには申請し、審査で承認されればDOPPS研究に参加していない研究者でもデータ提供を受けることができる。データ受領には料金が発生する。なお、国内では協和発酵キリンが、日本の研究代表者の指導のもと国内の調査実施医療機関と協力して米国ARCHに対する日本国内のデータ収集を支援し、調査に関わる活動資金を提供している。

<http://www.dopps.org/>

<http://www.kyowa-kirin.co.jp/dopps/message.html>

資金調達モデルとしてUK Biologics Registerがあげられる。レジストリーが、特定の企業の（製品に関わる）研究目的に利用される場合、他の企業との関係がある。UK Biologics Registerは製薬から英国リウマチ学会（British Society for Rheumatology: BSR）に資金が提供され、BSRはマンチェスター大学にレジストリーの運営と初期データ分析を委託した。企業が資金を提供する研究はBSRにより承認され、参加している他の医薬品市販承認取得者（MAH）から特に異論は出ていない。どのようなデータなら他の企業パートナーと共有できる、あるいはできないのかは同資金調達モデルの影響を受けるかもしれない。

INTERMACS（Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）レジストリーの場合、最初はNHLBI（National Heart, Lung, and Blood Institute）との契約により資金を得たが、第2期の5カ年契約（2010–2015）において、NHLBIはブリミンガムアラバマ大学に、NHLBIの負担を減らし民間ソースから資金を獲得できるようコストシェアリング計画を依頼した。こうした資金の転換はPPPsでは一般的であり資金に変更があったときは役割と責任、データアクセスポリシーの見直しの必要が往々にしてある。

#### 規制要件とアクセス制限のコンフリクト

企業によるアクセスの制限と、規制的要件とのコンフリクトの議論がある。規制当局から法的義務として企業が研究を求められる（特定のレジストリーの利用が必要となる）場合に、「データの質とデータアクセス」という観点において製薬会社のポリシー・研究スタンダードと、レジストリーの利用に関する制約にコンフリクトが生じる。医師や患者によるデータ入力是一般にボランティアであり、データの品質保障は一般的な問題である。アクセスが制約され、リクエストに対して集約されたデータのみが提供される等の方法の場合、データの質保障が課題となり得る。

#### 企業からの資金提供と研究の透明性・科学的独立性

特に長期的コホートの追跡を保障するため、疾患レジストリーを必要とする。縦断的コホートのフォローアップは、15年～20年にも渡り得るため長期的なサステナビリティ計画が必要である。財政面では各種の研究補助金、助成金等の他、アクセスのための費用徴取等がある。Pharmachildは小児のリウマチ性疾患である若年性特発性関節炎を有し、MTXまたはbiologic agentsの治療を受けた3-10才の小児を対象とする安全性監視プロジェクトで、EUから資金補助を受けている。世界50カ国以上のセンターが参加するPharmachildは「透明性と科学的独立性の原則」に基づいた高水準の研究であることを示す、「ENCePP Study Seal（ENCePP）」を取得している。Pharmachildのプロトコルは「製薬企業が製品に関する規制要件として市販後サーベイランスの義務を負う」場合に、製薬企業と連携することを想定している。運営主体であるPRINTOは、ENCePP原則の順守を維持するため、

データの所有権を維持し、3-10年のレジストリー計画を延長するため、すべての関連する収入を完全にプロジェクトの研究ニーズに再投資するとしている

<https://www.printo.it/projects/ongoing/15>

## 引用文献

- [1] 岡田美保子、澤智博、小出大介、山口拓洋、大江和彦、桑原篤憲. 平成28年度厚生労働科学研究「臨床効果に関するデータベースの国内外での動向に関する研究」総括研究報告書. 2016年3月. (修正・改訂版2016年6月)
- [2] Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Volume 1 & Volume 2. AHRQ Publication No. 13 (14) -EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014.  
<http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208616/>
- [3] Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Project Title: Cross-border Patient Registries Initiative Project Acronym PARENT, PARENT Coordinator Marija Magajne, Matic Meglič, Work Package Leader Metka Zaletel, Deliverable 7, Version 1.0, 2015.  
[www.patientregistries.eu](http://www.patientregistries.eu)
- [4] ICH Reflection on “GCP Renovation”: Modernization of ICH E8 and Subsequent Renovation of ICH E6, January 2017.  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/GCP\\_Renovation/ICH\\_Reflection\\_paper\\_GCP\\_Renovation\\_Jan\\_2017\\_Final.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/GCP_Renovation/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf)