

厚生労働行政推進調査事業費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

臨床効果データベースの効率的構築および
運用に関する研究

平成 29 年度 総括研究報告書

研究代表者 大江 和彦

平成 30 (2018) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

臨床効果データベースの効率的構築

および運用に関する研究	_____	1
資料 1	_____	10
資料 2	_____	22
資料 3	_____	40
資料 4	_____	47
参考資料	_____	52

研究代表者 大 江 和 彦

分担研究者 植 木 浩 二 郎

岡 田 美 保 子

澤 智 博

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	_____	57
--------------------	-------	----

臨床効果データベースの効率的構築および運用に関する研究

研究代表者 大江和彦 東京大学医学部附属病院企画情報運営部 教授

研究要旨

臨床系学会等が新たに臨床症例登録 DB を構築する際には、目的、DB 利用・評価方法、IT 関連の設計・実装、登録データ項目の設定、個人情報保護や倫理指針に関する対応方法など、多様な事項を検討し関係者間で合意形成する必要がある。しかし、これらを当該臨床領域の専門家だけで事業毎に進めるには負担が大きく、短期間に効率よく DB 構築し、運用にまで持ち込むのは困難で障害となっている。そのため国内で新たに DB 事業を開始・運用するために指針となりうるガイドライン等が望まれている。本研究では臨床系学会等が新たな臨床症例登録 DB を効率的・効果的に立ち上げ運用するために必要な事項を体系的に整理し、(1) 既存 DB 事業の調査と共通課題の抽出、(2) 国外でのユーザガイドを参考にした指針作成、(3) 相互運用性と効率化の観点からの情報技術利用指針の取りまとめ、の 3 つについてこれまでの知見と利用可能な手法等に関する事例提示も含めてまとめた。

多様な症例データベースが学会や研究会主導で構築され始めている現状が把握できたが、学会や研究会などの非営利組織がデータベースを構築し運用を継続していくための人材資源と財源が不足しているとの課題が浮かび上がった。また対象症例データの悉皆性確保やデータの質確保、関連領域の横断的な連携、倫理審査とりわけ登録施設ごとの倫理審査の簡略化を求める意見が複数あった。海外のガイドラインも参考にして、患者レジストリーの構築と運営に関する手引き（総論）を提示するとともに、技術利用指針として代表的な 2 つのソフトウェアの特徴を示し、また匿名化方法の提案を行った。

研究分担者

植木浩二郎	国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター長
岡田美保子	公益財団法人 先端医療振興財団 客員上席研究員
澤 智博	帝京大学 教授

A. 研究目的

これまで厚労省臨床効果 DB 事業により患者レジストリ DB が構築され、その他にも糖尿病症例 DB (J-DREAMS) など臨床症例 DB の構築と運用が実施されている。今後、学会等が新たに臨床症例登録 DB を構築する際には、DB 構築目的、DB 利用方針、DB 評価方法、IT 関連の設計・実装、登録デ

ータ項目の設定、個人情報保護や倫理指針に関する対応方法、症例登録基準の決定、協力医療機関での体制整備、データ入力の効率化方法、DB システムの運用管理方法、患者の追跡方法など、多様な事項を検討し関係者間で合意形成する必要がある。しかし、これらを当該臨床領域の専門家だけで事業毎に進めるには負担が大きく、短期間に効率よく DB 構築し、運用にまで持ち込むのは困難で障害となっている。

平成 27 年度には大江、植木らが「臨床効果データベースの連携及び効率的運用のための研究」において各 DB 担当者とともに各 DB の仕様の調査、各事業の課題のヒアリングを通じた課題の検討を行った。その構築基準、登録項目、運用方法、利活用と結果公表方針には個々に合目的で合理的な多様性があることが分かったが、一方で単一の DB ではなく事業間でのデータ共有により補完的なデータ活用による効率的なデータ収集や、単一 DB だけでは不可能な解析、重複登録を減らした効率的な DB 構築の実現可能性、など検討すべき多くの課題が内在していることが判明した。

平成 28 年度には、岡田、澤らが臨床効果 DB 国内外動向調査研究を実施し、海外での同様の DB 構築に際する課題、事例や体系的指針の例を調査した。本研究ではこうした事例や体系的指針を参考にして、国内で新たに DB 事業を開始・運用するために指針となりうるガイドライン等を作成する。

B. 研究方法

(1) 既存 DB 事業の調査と共通課題の抽出

Web アンケート調査により、これまでの臨床効果データベース事業以外の学会や研究

会が作成している患者レジストリの状況について調査した。

一方、同時期に AMED クリニカル・イノベーション・ネットワーク推進支援事業により「国内のレジストリ情報収集、利用目的毎の整理、それらの一元的把握・検索を可能にするシステム構築および公開」を目的として「CIN 構想の加速・推進を目指した レジストリ情報統合拠点の構築」（研究代表者：国立国際医療研究センター理事長 國土典宏氏）により実施された。そのため同様の調査を同じ対象者に同時期に実施することを避けるため、国土班の調査対象となりうる日本医学会分科会の学会には当研究班からの調査は行わず、国土班から調査結果の概要の提供を受けることとして連携することとした。

そこで当研究班では次のような手順で調査を行った。

調査対象団体の選択：

まず、学会名鑑（日本学術会議の活動に協力する「協力学術研究団体」リスト：

<https://gakkai.jst.go.jp/gakkai/>）から臨床医学系区分の学会リストを作成（A）。

次に、UMIN の学会情報

（<http://www.umin.ac.jp/ac/>）から臨床医学系学会のリストを作成（B）。

(A)(B)を併合したリストを作成し、日本医学会加盟分科会(102 団体)を除外したリストを作成（832 団体）。

このリストから目視で臨床症例を扱う団体を選択した。（282 団体）

Web アンケート調査の作成：

Web 調査項目として以下の 18 問を設定した

。Web フォームの作成には Google フォームを用い、参考資料のような調査ページを作成した。

1：貴学会・団体の事業、またはそのサブグループ（研究会等）の事業として症例データベースを構築していますか？

2：登録症例の対象疾患または対象疾患領域や対象治療内容（例：胃がんの内視鏡的胃切除症例）

3：登録事業を開始した、または開始予定の時期

4：登録事業に参加している、または参加想定施設の概数

5：これまでの登録症例数の概数

6：今後の目標または想定される登録症例数の概数

7：登録症例の登録基準について登録対象期間（例：2014年から2016年の診療患者、期間限定なし、など）

8：登録症例の登録基準についての上記以外の概略（例：疾患の重症度、受けた治療内容、診療施設など）

9：症例データベースの作成目的

10：登録データの利用範囲

11：前項質問で2）または3）の選択肢を回答された場合に、登録データの利用にあたって利用条件があれば記載ください。

12：データベースシステムの開発・維持に関わる財源（複数選択可）を教えてください。

13：データベースシステムの開発・構築方法を教えてください（複数選択可）

14：システムに使用しているデータベースソフトが分かれば教えてください

15：事業の開始や運営のための公的な補助金制度があれば利用したいですか？（複数選択可）

16：1回だけ公的な補助金を利用できるとすれば、必要とする金額規模は最低で概算どれくらいですか？

17：毎年維持費を支援される公的な補助金を利用できるとすれば、必要とする金額規模は最低で概算どれくらいですか？

18：データベースを構築・運用するにあたっての課題・問題点があれば教えてください。

Web アンケート調査の実施：

調査は2018年3月13日に電子メールで調査依頼を282団体の事務局メールアドレスあてに発信し回答締め切りを4月末日とした。回答促進のため3月26日までに回答があった団体には謝金1000円をQuoカードで支払うこととした。

(2)国外でのユーザガイドを参考にした指針作成

岡田、澤らが平成28年度に実施した臨床効果DB国内外動向調査研究において収集した海外での同様のDB構築に際する課題、事例や体系的指針の例を参考にして、「患者レジストリの構築と運営に関する手引き」を作成した。

(3)相互運用性と効率化の観点からの情報技術利用指針の取りまとめ

大江らはこれまでに多目的臨床症例登録システムMCDRS(マックドクターズ)を開発し無償提供してきた。これを使用した

診療録直結型糖尿病症例データベース事業 J-DREAMS についてその概要をまとめ、その構築経験から知見を収集した。また代表的な症例レジストリシステムソフトウェアである REDCap について資料調査を行うことにより、これらを総合して技術利用指針をまとめた。

(倫理面への配慮)

本研究は実際の臨床データ等を扱わず、各臨床データベース事業の調査とディスカッションにより検討を進めたため、特段の倫理上の配慮は不要であった。

C. 研究結果と考察

(1) 既存 DB 事業の調査と共通課題の抽出

当研究班の調査結果：

58 団体から回答があり、20 件 (36.2%) は既存データベースあり、3 件は構築予定があり、それ以外は構築していない、または不明であった。

主要な質問に対する回答の概要を資料 1 に示す。

1) 対象領域としては、脳血管疾患 4、耳鼻咽喉領域 3、口腔先天奇形 1、上部消化管 2、下部消化管 2、呼吸器 1、透析 1、胆道 1、産婦人科領域 1、心・循環器 3、先天性代謝異常 1、整形外科領域 1、その他 2 であった。このうち特定の治療を受けた症例を対象としているのは 7 件で 30% を占めていた。開始時期としては 1999 年以降が 23 件中 19 件であったが、1974、1987、1988 年といった 20 年以上前から構築されているものがあった。

2) 参加施設の概数については、5 から 600 台まで広く分布していたが、100-199 が 7 件と最も多く、100 施設以下が 11 件であった。登録済み症例数は、100 未満から 10 万以上まで分布し、1000-4999 例が 5 件と最多であった。

3) データベース作成目的では、患者数や患者分布の把握 16 件、疫学研究 15 件、診療への活用 8 件、自然歴調査 7 件などが上位を占めていた。一方、診療ガイドラインの検証や既存治療の有効性の検討を挙げたのは 3 件と少なかった。治験や介入研究へのリクルートもしくは治験対照群としての活用が合わせて 9 件あり、意外に多くを占めていた。

4) 登録データを利用できる範囲としては、自団体の事業に限定しているものが 15 件と多数で、自団体に所属するメンバー限定して利用を認めているものが 11 件であった。自団体以外の研究利用を認めているケースは 2 件だけであった。

5) 財源に関しては、学会自主財源、公的研究費が 15 件と大半を占め、民間企業等からの支援は 2 件しかなかった。

6) システム開発は、15 件で学会メンバーの自主開発運用がされており、業者に発注は 8 件、既製システム使用は 4 件であった。具体的に使われているデータベースソフトは、ファイルメーカー、Excel がそれぞれ 5 件、RedCAP が 3 件でそれに続いた。MCDRS の使用は 1 件であった。

7) 財源支援は、毎年の維持費の継続支援が 17 件 (74%) と最多で、最初の 1 回だけでも支援希望するものも 11 件 (48%) をしめた。

8) 課題として最も多かったのは、人材資源の不足、すなわち学会事務局でデータベースを運用する人的資源の不足とシステムや医療データのことからわかるSE（エンジニア）の不足を挙げたもので7件あった。またデータベース構築と安定的運用のための維持財源がないことを挙げるものは5件と多かった。

その他には、入力データの質維持やチェックの労力負担、登録施設側の医師の理解度の不足、セキュリティ維持、入力の悉皆性確保方法、登録医師の入力負担、データ利活用の技術的煩雑さ、登録施設での倫理審査の簡略化の必要性、データ利活用ルールの策定、領域横断的な連携、などが挙げられた。ソフトウェアシステムの機能の不足を挙げたものは2件であった。

(2) 国外でのユーザガイドを参考にした指針作成

患者レジストリーの構築・運用に関わる代表的なガイドインとして、以下がある。

(a) 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。

(b) 「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。

(c) 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

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。

当研究班では岡田が、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まとめた。これを資料 2「患者レジストリーの構築と運営に関する手引き - 総論」に示す。

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。

本編の目次構成は以下である。

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

(3) 相互運用性と効率化の観点からの情報技術利用指針

ソフトウェアシステムの要件

患者レジストリーデータベースを構築するためには、まず前項(2)にある「患者レジストリーの構築と運営に関する手引き - 総論」に書かれている事項を事前に十分に検討する必要がある。

次に、実際にデータベースを構築するには適切なソフトウェアシステムを準備し、データ登録環境を整える必要がある。

ソフトウェアシステムに必要な要素として

- 1) プロジェクトデザイン機能
データベースの項目設計や入力画面・ページ遷移などを柔軟にデザイン可能
- 2) ウェブアプリケーション
Web ブラウザだけでデザインや入力が可能
- 3) データ管理のセキュリティ要件
データ入力・管理においてセキュアな認証・監査証跡機能を有し、利用者アカウント ID にパスワード、利用期間を個別に設定可能
- 4) 多施設研究支援
多施設からのアクセスが可能で、多施設の複数利用者に個別に利用者アカウント ID を発行できる機能
- 5) 自立運用
ユーザー管理をはじめ研究グループが自立して運用が可能
- 6) 柔軟性
入力項目はフルカスタマイズが可能

7) 入力データ制約チェック
入力データの制約（数値の条件、選択肢の制限、文字数制限、文字種制限など）を多様な形で設定できチェックできる

7) 監査証跡

ユーザーの使用履歴は追跡可能

8) データのエクスポート機能

9) 容易なインストール

10) 多言語対応

11) 国際標準に準拠

12) 電子カルテからのデータ取込などが挙げられる。

こうした機能のある程度有するシステムとして REDCap、MCDRS が挙げられる。

REDCap (Research Electronic Data Capture) は、臨床研究に関するデータ収集とデータベース管理を目的として開発されたウェブアプリケーションである。多様なデータの種類のサポートしていると同時にセキュリティ面での対策がなされ、オンラインあるいはオフラインのデータキャプチャを支援するように設計されている。REDCap に関する支援団体である、REDCap コンソーシアムが構成されており、100以上の国々から数千の施設が参加している。詳細を資料3に報告する。

MCDRSは本研究代表者がこれまでの開発してきたものである。MCDRS(マックドクターズ)はWeb ベースの臨床症例データ登録システム用のソフトウェアで、研究施設や学会団体等でMCDRSをサーバコンピュータにセットアップすると、そこに所属する研究チームのDB 担当者(研究DB 管理者)は症例データベース画面をWeb 上でいくつでも作成できる。研究DB 管理者は症例登録する利用者にID とパスワードを発行することで、その利用者はWeb 上でこの登録画面にアクセスして症例登録ができるよ

うになる。作成したDB は研究DB 管理者がダウンロードしてエクセル、統計ソフトで集計、解析できます。

MCDRS の大きな特徴としてSS-MIX2標準化ストレージが設置されている医療機関からデータ登録する場合には、一定の設定をすればそこからデータ転記ができる点が挙げられる。症例データの登録は医療者にとって手間のかかる作業であり、特に電子カルテに入っているデータを見ながら手入力していくことは大変苦痛な作業で、間違いも起こりやすい作業である。もし自病院にSS-MIX2 標準ストレージと連携ゲートウェイが設置されていれば、そこから取得できる患者基本データ、検査データ、処方データなどを少ないクリックでWeb 画面上のデータ入力欄に自動転記できる仕組みがMCDRS には装備されている。この機能のおかげで、これらのデータを一瞬にして正確にWeb 画面上に転記でき、登録ボタンを押すだけで症例登録ができるようになる。ただし施設の医療情報管理者やネットワーク管理者との十分な調整と管理者による事前のシステム設定などが必要である。

MCDRSについての詳細は <http://mcdrs.jp> から情報を得ることが出来る。

MCDRSを活用した糖尿病症例登録データベースとして、診療録直結型全国糖尿病データベース事業(J-DREAMS)が挙げられる。

資料4にJ-DREAMS事業の概要をまとめた。

匿名化(仮名化)の方法

症例登録では登録施設での患者番号(カルテ番号)情報を直接登録せず仮名化して登録することが望まれる。一方で、仮名化後の番号と元の患者番号との関係は登録施設では対応表として管理される必要がある。

改正個人情報保護法ではデータの出し元ルールに基づき対応表を有する症例データの登録は個人情報、要配慮個人情報の提供となる。しかし、そもそも症例登録の目的や利活用が学会等が実施する学術利用であれば、個人情報保護法第4章の適用除外となるため、個別のオプトイン同意が不要であり、オプトアウトによる同意のみで運用可能である。

その場合でも仮名化は重要であり、その方法として医療機関での患者番号、性別、氏名文字列、生年月日文字列などを連結してハッシュ関数によりハッシュ値を求めてそれを仮名化IDとして利用することが、よくおこなわれるようになってきた。ハッシュ関数によりハッシュ値の算出方法として良く使用されるアルゴリズムはSHA-256という方法である。WebIT 辞典

(<http://e-words.jp/w/SHA-256.html>) から引用すると「SHA-256はハッシュ関数の計算手順(アルゴリズム)を定義しており、最長で2の64乗-1ビットまでの任意の長さのデータから256ビット(32バイト)のハッシュ値を生成する。同じ原文からは必ず同じ値が得られる一方、少しでも異なる原文からはまったく違う値が得られる。いわゆる暗号的ハッシュ関数として設計されており、ある原文を元に同じ値になる別の原文を効率よく探索することは困難なようになっている。SHA-256はNSA(米国家安全保障局)が考案し、2001年にNIST(米国標準技術局)によって連邦情報処理標準の一つ(FIPS 180-4)として標準化された「SHA-2」規格の一部として定義されている。SHA-2では他にハッシュ値の長さが224ビットのSHA-224、384ビットのSHA-384、512ビット

のSHA-512などが定義されており、SHA-256はその中でも実装のしやすさや計算速度、暗号的な安全性のバランスに優れ、最も広く普及している。」とある。

前述のMCDRSでは、設定により症例登録時に自動的にSHA-256によるハッシュ値を生成して患者IDの代わりに登録するとともに、患者IDとハッシュ値との対応表を自動的に施設内データとして保存する機能がある。

異なるデータベース事業間で同一のハッシュ値を用いることは個人情報保護法ガイドライン上は推奨されないこととされていることに留意が必要であろう。

D. 結論

多様な症例データベースが学会や研究会主導で構築され始めている現状が把握できたが、学会や研究会などの非営利組織がデータベースを構築し運用を継続していくための人材資源と財源が不足しているとの課題が浮かび上がった。また対象症例データの悉皆性確保やデータの質確保、関連領域の横断的な連携、倫理審査とりわけ登録施設ごとの倫理審査の簡略化を求める意見が複数あった。

本研究班では、海外のガイドラインも参考に、患者レジストリーの構築と運営に関する手引き(総論)を提示するとともに、技術利用指針として代表的な2つのソフトウェアの特徴を示し、また匿名化方法の提案を行った。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 大江和彦,新しい医療技術 医療における ICT 活用のイノベーション,整形・災害外科 61(1), 91-95, 2017
2. Takehiro Sugiyama, Kengo Miyo, Tetsuro Tsujimoto, Ryota Kominami, Hiroshi Ohtsu, Mitsuru Ohsugi, Kayo Waki, Takashi Noguchi, Kazuhiko Ohe, Takashi Kadowaki, Masato Kasuga, Kohjiro Ueki, Hiroshi Kajio: Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). Diabetology International. 8(4), 375-382, 2017 Jun 27.

2. 学会発表

1. 医療ビッグデータの活用と展望,口頭,大江和彦,医療ビッグデータの将来展望と臨床研究, 2018/1/31,東京
2. ビッグデータと AI がもたらすこれからの医療,口頭,大江和彦,エジソンの会 第 18 回会合, 2018/2/20,奈良
- 3 ビッグデータと AI で医療は変わるだろうか,口頭,大江和彦,次世代産業ナビゲーターフォーラム, 2018/3/13,東京

4. IoT・ビッグデータ・AI がもたらすこれからの医療,口頭,大江和彦,Medical

Information Conference in Kawasaki, 2018/3/14,川崎市

5. ビッグデータと AI 時代の医療,口頭,大江和彦,研修医・若手医師キャリアデザインの会～糖尿病学へのいざない～, 2018/3/27,東京

6. SS-MIX2 活用の動向,口頭,大江和彦, SS-MIX2 シンポジウム 2017, 2017/8/29,東京

7. 電子カルテ情報を活用した多施設臨床効果データベースの構築と課題,ポスター, 桑原篤憲,片岡浩己,柏原直樹,岡田美保子,J-CKD-DB 運営企画委員会,第 37 回医療情報学連合大会,2017/11/22,大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

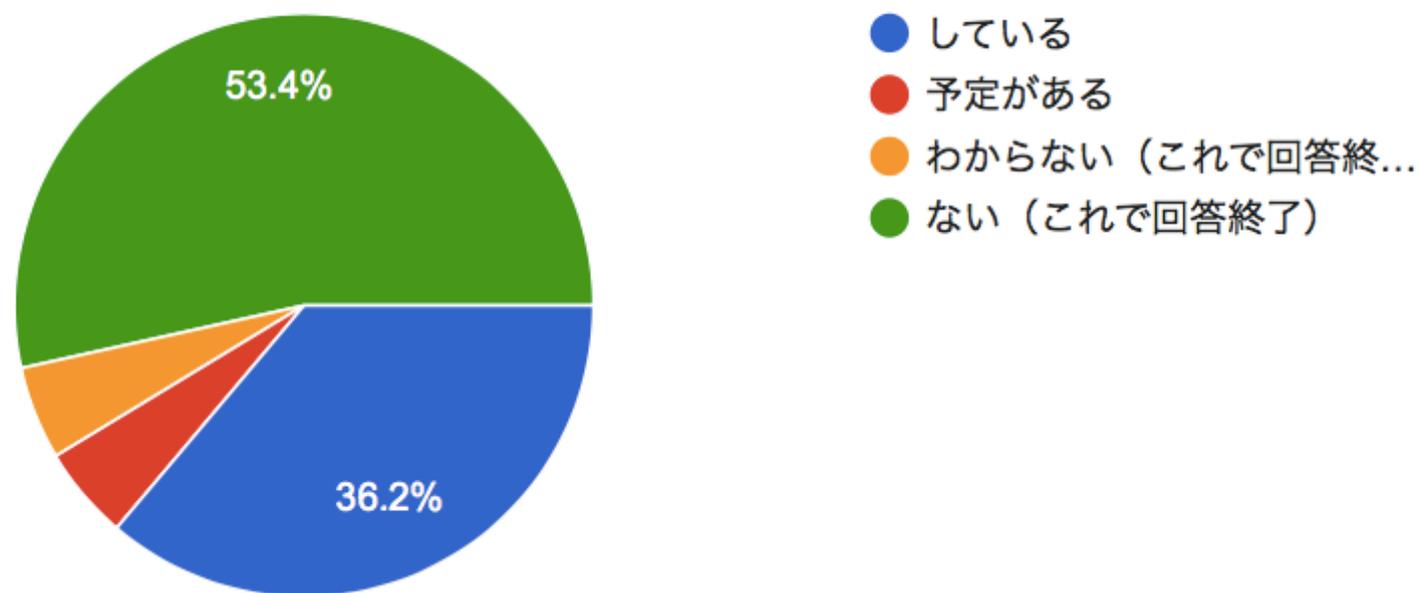
なし

3. その他

なし

1 ; 貴学会・団体の事業、またはそのサブグループ（研究会等）の事業として症例データベースを構築していますか？
（必須）

58 responses



2. 登録症例の対象疾患、対象疾患領域や対象治療内容

太字下線は特定の治療症例を対象としているもの

脳血管内治療

脳卒中

起床時発症の脳梗塞

脳血管障害を中心とした循環器疾患患者への**経口抗血栓薬の使用実態**

病理診断が確定している口腔、喉頭、咽頭（上、中、下）、鼻副鼻腔、唾液腺悪性腫瘍

メニエール病症例、遅発性内リンパ水腫症例

口唇裂・口蓋裂児の出生および出生時の状況

ピロリ菌除菌症例

食道癌（内視鏡治療、外科治療、化学療法、放射線療法）

若年発症炎症性腸疾患

炎症性腸疾患

腹膜透析治療症例

重症喘息

胆道癌（胆管癌、胆嚢癌、十二指腸乳頭部癌）

産婦人科内視鏡手術（腹腔鏡・子宮鏡・卵管鏡）

成人先天性心疾患全般

先天性心疾患・小児期発症心疾患に対する**カテーテル治療および小児頻脈性不整脈に対するカテ-テルアブ**

レーション

心臓リハビリテーション施行症例

低フォスファターゼ症、低リン血症くる病、McCune-Albright症候群

四肢・長管骨開放骨折

脊髄損傷

遺伝性腫瘍

再生医療等

3.登録事業を開始した、または開始予定の時期

開始年	件数
1974	1
1987	1
1988	2
1999	1
2005	1
2012	2
2013	4
2014	2
2015	2
2016	2
2017	3
2018	2
総計	23

4. 登録事業に参加施設の概数

参加施設数			件数
0	～	4	0
5	～	9	3
10	～	19	1
20	～	29	2
30	～	39	2
40	～	49	1
50	～	99	2
100	～	199	7
200	～	299	1
300	～	399	1
400	～	499	1
500	～	599	1
600	～	699	1
合計			23

5. 登録済みの症例数

症例数	件数
～99	1
～199	2
～499	2
～999	2
～4,999	5
～9,999	2
～49,999	2
～99,999	3
100,000～	2

回答数 21

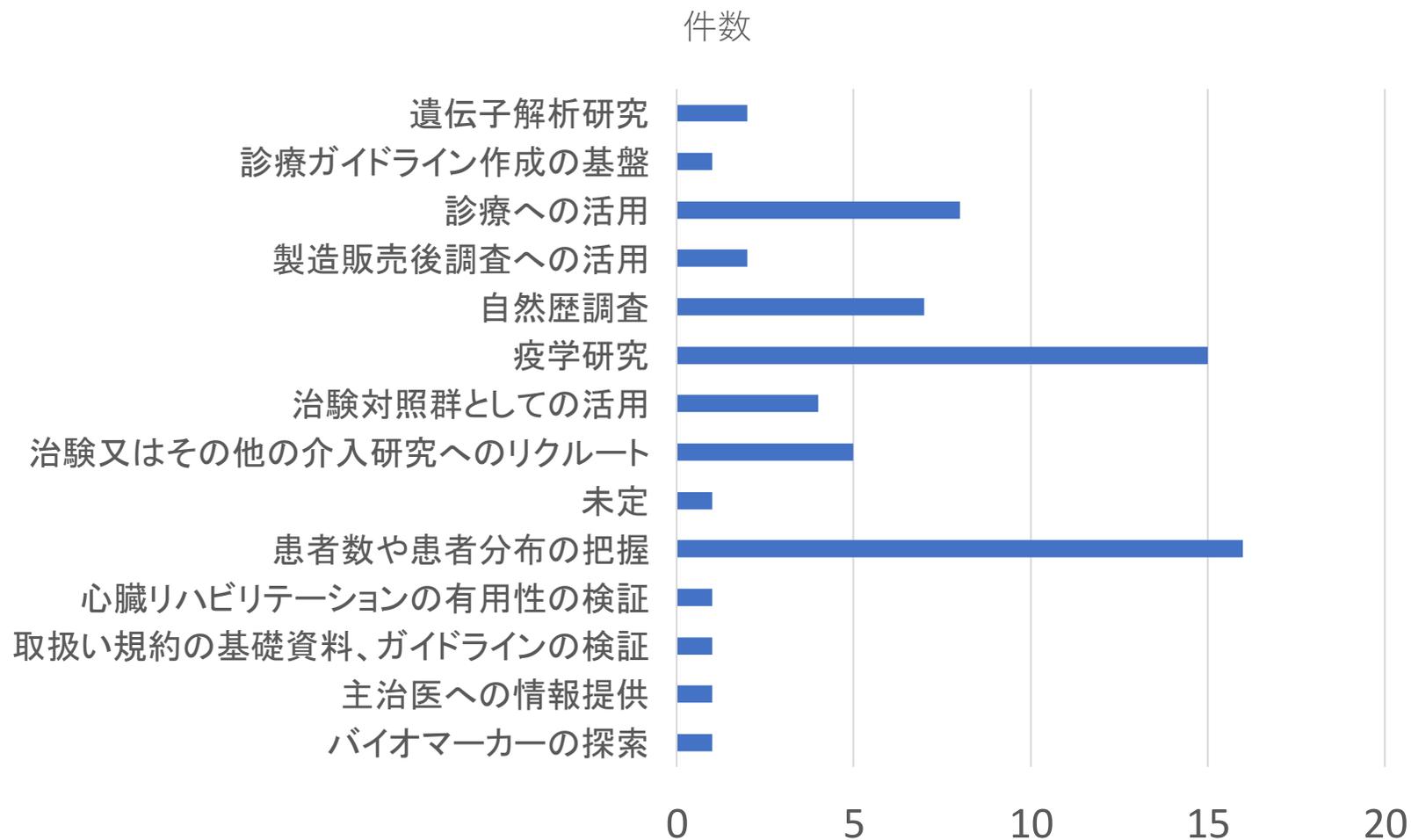
6. 今後の目標または想定される登録症例数

目標症例数	件数
～99	2
～999	4
～4,999	5
～9,999	4
～99,999	3
100,000～	3

回答数 21

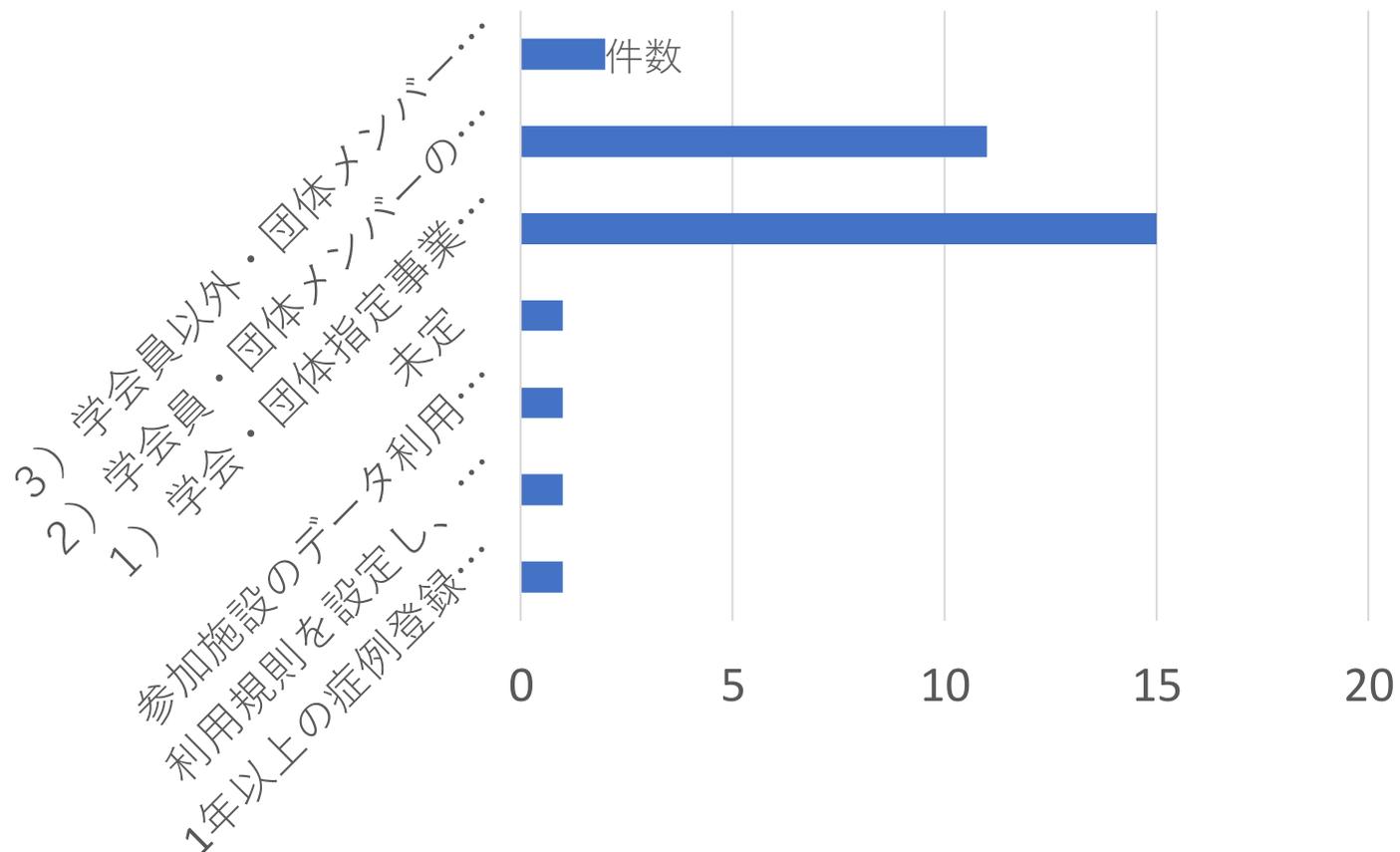
9. 症例データベースの作成目的

回答データベース件数 23
重複回答あり



10: 登録データの利用範囲

- 1) 学会・団体指定事業（理事会等で実施を決めた利用）
 - 2) 学会員・団体メンバーの希望研究（申請審査ベース含）
 - 3) 学会員以外・団体メンバー以外からの研究利用（申請審査ベース含）
- 1年以上の症例登録施設の希望研究（申請審査ベース含）
利用規則を設定し、現在シミュレーション中



12: データベースシステムの開発・維持に関わる財源 (複数選択可)

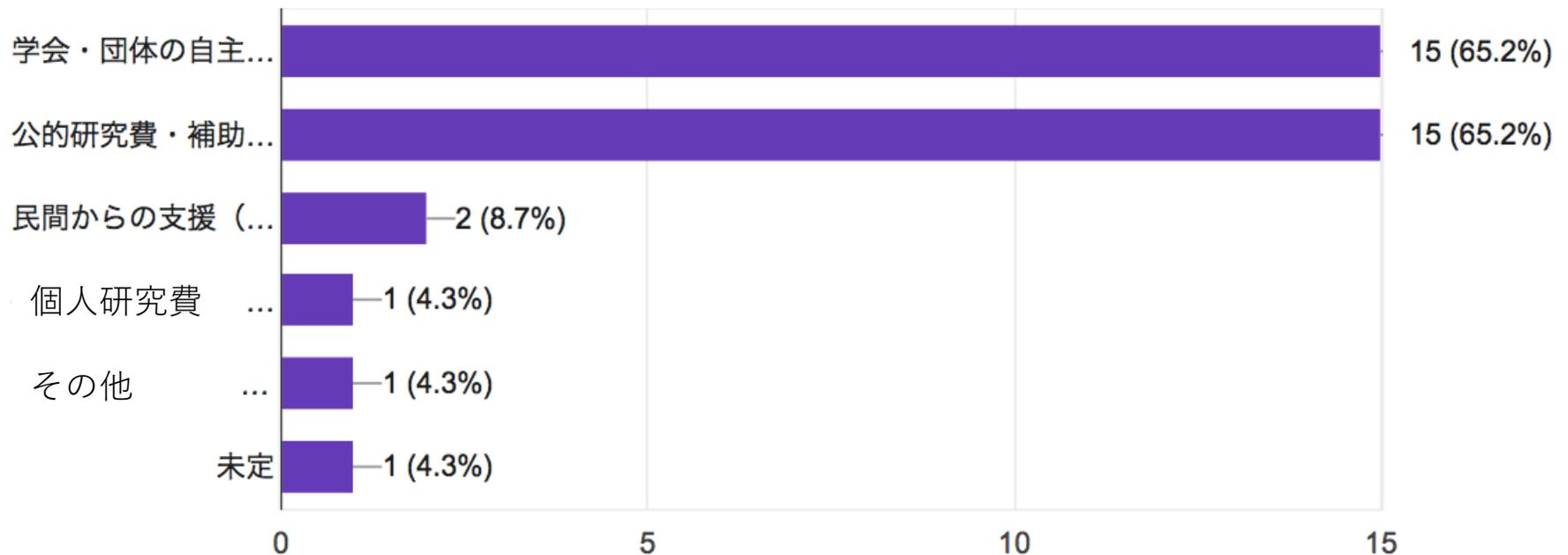
選択肢

学会・団体の自主財源

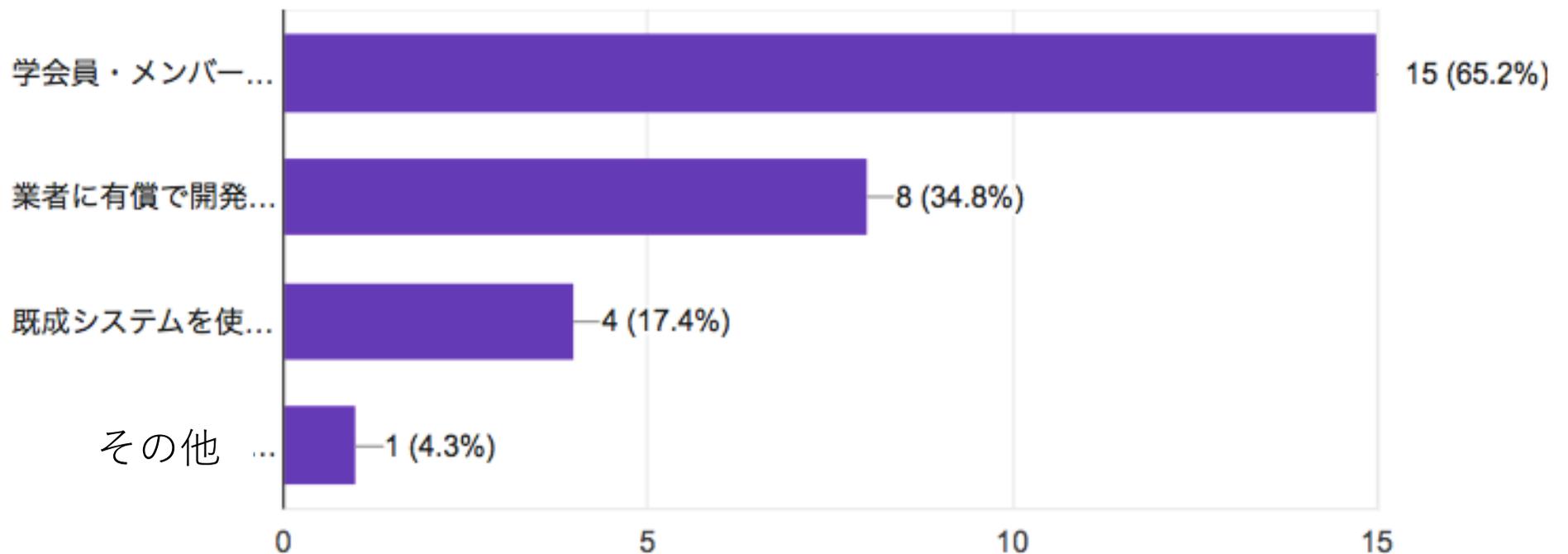
公的研究費・補助金（一時的で現在は受けていない場合も含む）

民間からの支援（一時的で現在は受けていない場合も含む）

その他自由記載

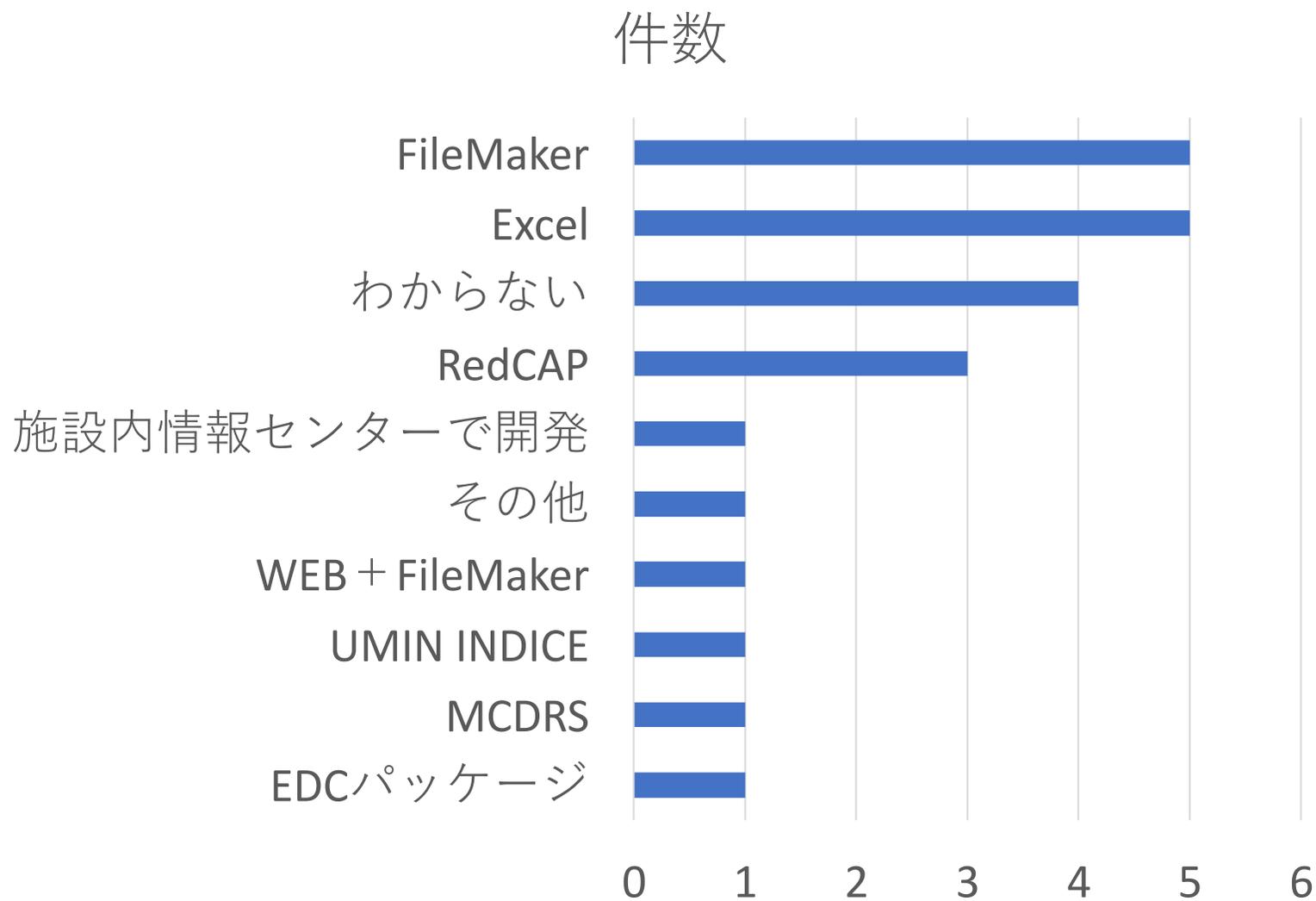


13: データベースシステムの開発・構築方法 (複数選択可)

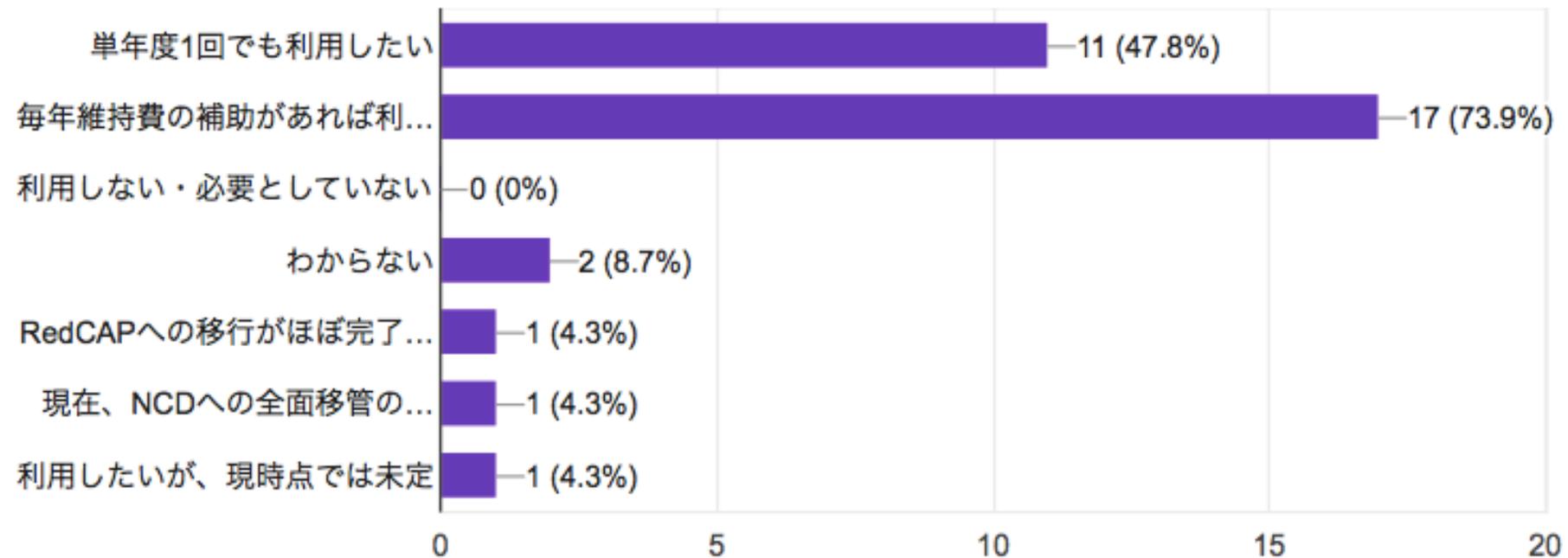


14: システムに使用しているデータベースソフト

(複数選択可)



15. 事業の開始や運営のための公的な補助金制度があれば利用したい



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・クエスチョンは、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ツルメントの妥当性、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、インスツ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・クエスチョンに対し、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

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。

1.4. 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
- [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

【概要】

REDCap (Research Electronic Data Capture) は、臨床研究に関するデータ収集とデータベース管理を目的として開発されたウェブアプリケーションである。多様なデータの種類についてサポートしていると同時にセキュリティ面での対策がなされ、オンラインあるいはオフラインのデータキャプチャを支援するように設計されている。REDCap に関する支援団体である、REDCap コンソーシアムが構成されており、100 以上の国々から数千の施設が参加している。

【開発経緯】

REDCap は、2004 年に Vanderbilt 大学で開発された。当初は、HIPPA 準拠のセキュアなデータ収集ツールを必要としていた小グループの臨床研究者を支援するために開発が開始された。その後、単一、あるいは、多施設での研究を支援するツールとして普及が進んだ。REDCap の開発者は、当該の研究と研究者について一番熟知しているのはその研究者自身であるという信念のもとに開発を進めた。そのため、研究者が自身の研究を完全に管理できるようにユーザーフレンドリーなウェブアプリケーションとなっている。

【機能および仕様の概要】**・オンライン・オフラインによるプロジェクトデザイン**

オンラインではオンラインデザイナを使用でき、オフラインではマイクロソフトエクセルにて「データディクショナリ」を使用した後、REDCap にアップロード可能である。

・無償提供

ソフトウェアは REDCap コンソーシアムパートナーに対し無償で提供される。

・セキュアなウェブアプリケーション

オンライン調査の構築やデータ入力・管理はセキュアな認証・監査証跡機能を有するウェブアプリケーションを通じて可能としている

・迅速で柔軟なデータベース構築

着想からデータベースの実装・運用まで当日のうちに可能としている

・多施設での使用

多施設からのアクセスが可能であり多施設研究を支援する

- ・ 自立運用
ユーザー管理をはじめ研究グループが自立して運用が可能である

 - ・ 柔軟性
データベースや調査票はフルカスタマイズが可能である

 - ・ 監査証跡
ユーザーの使用履歴は追跡可能である

 - ・ 自動エクスポート機能
Excel、PDF、主要統計ソフトウェア（SPSS、SAS、Stata、R）へのシームレスなエクスポートが可能である

 - ・ 容易なインストール
インストールから運用まで分単位で可能である

 - ・ 多言語対応
中国語、フランス語、ドイツ語、ポルトガル語など多言語に対応

 - ・ コンプライアンス対応
HIPPA、21CFR Part11、FISMA、その他国際標準に準拠

 - ・ 高度な機能
分岐ロジック、ファイルアップロード、項目計算機能

 - ・ その他の機能
内蔵プロジェクトカレンダー
スケジューリングモジュール
アドホックレポートツール
- 【対応ハードウェア・ソフトウェア】
- ・ ウェブサーバー
Microsoft IIS、 Apache
PHP 5.1.2 以上（PHP 7 対応）

 - ・ データベース

MySQL 5.0 以上、MariaDB 5.1 以上

- ・ SMTP サーバー
任意の SMTP サーバー
- ・ ファイルサーバー（オプション）
WebDAV プロトコール対応（SSL 準拠）

【セキュリティ機能】

・ ユーザー権限管理

REDCap を使用しプロジェクトを適正に管理するには厳密で詳細なユーザー権限設定が必要である。各ユーザーには各自に対応したアカウントが設定され、ユーザー自身で作成したプロジェクトあるいはアクセス許可を付与されたプロジェクトのみにアクセスが可能である。ユーザー権限はプロジェクトレベルで細かく設定されており、プロジェクトのユーザー権限ページにアクセスするための適切な権限を有するユーザーが任意のプロジェクト内で権限を変更することが可能である。プロジェクト作成者にはプロジェクト作成時にすべての権限を自動的に付与される。その後、必要に応じて他のユーザーに対し該当プロジェクトへの権限を付与することが可能である。各プロジェクトには、データのエクスポート、データの入力、データベースフィールドの追加や変更、レポートの作成や実行、ユーザー特権の変更などの機能やモジュールへのアクセスを制限するユーザーコントロールが存在する。

・ 認証機能

REDCap の認証機能には、LDAP, Shibboleth, OpenID, Google OAuth2, 内部認証機能と連携する機能が実装されている。また、自動ログアウト機能が実装されており、ログアウト時間は任意に設定が可能である。ユーザーアカウントについては、一時停止することも可能である。二要素認証にも対応しておりセキュリティを向上させることを可能としている。2段階認証も実装しており、電子メール、SMS テキストメッセージ、Google Authenticator を介してコード入力による認証を要求することができる。

・ 監査証跡管理機能

REDCap には、すべてのユーザーアクティビティを自動的に記録し、コンテキスト情報（例：アクセス中のプロジェクトやレコード）を含むアクセス履歴を記録する監査証跡管理機能が実装されている。データの入力、データのエクスポート、フィールドの変更、レポートの実行、またはユーザーの追加/変更を行う場合、REDCap はすべてのアクションを記録する。

監査証跡記録の閲覧や管理には権限設定が可能であり、アクティビティやユーザーのタイプに基づいて様々な形式でフィルタリングが可能である。

・ データエクスポートと匿名化

権限を付与されているユーザーはすべてのデータをエクスポートすることが可能である。データエクスポートの対応ファイル形式は、CSV、PDF、Excel、統計ソフトウェア（SAS, SPSS, Stata, R）、XML、JSON 等である。

データエクスポートツールには、自由形式のテキストフィールドを自動的に削除したり、日付を削除したり、日付シフトを実行したり、識別子（例：PHI）としてタグ付けされたフィールドを削除するなど、データの識別解除メソッドを実装するための匿名化に対応したエクスポート機能がある。

【日本における REDCap の利用状況】

2018年5月現在、日本における REDCap の利用状況は、REDCap Partner サイトによると、以下の通りである。

Institution	Production Projects	Development Projects	Total Users
Yamaguchi University Hospital	0	1	13
Wakayama Medical University	Stats not current available		
University of the Ryukyus	15	46	62
University of Tsukuba	0	1	6
Tokyo Metropolitan Children's Medical Center	0	0	1
Tokai University	2	3	24
Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University	Stats not current available		
The University of Tokyo- User-led study department, Research Center for Advanced Science and Technology	Stats not current available		

The University of Tokyo Hospital – University Hospital Medical Information Network (UMIN) Center	Stats not current available		
The University of Tokyo Hospital – Translational Research Center	0	0	2
The Society of Medical Education for the Next Generation	Stats not current available		
St. Marianna University School of Medicine	Stats not current available		
Sagara Hospital– Social Medical Cooperation Hakuai	1	0	18
Radiation Effects Research Foundation (Japan)	2	18	33
Osaka University	502	446	7854
Osaka City University Graduate School of Medicine	288	477	11848
Okinawa–Asia Clinical Investigation Synergy	0	0	4
Okayama University Hospital, Japan	0	0	1
National Cerebral and Cardiovascular Center	34	36	1408
National Center for Global Health and Medicine – JCRAC Data Center / Center for Clinical Sciences	Stats not current available		
National Center for Global Health and Medicine – JCRAC Data Center / Center for Clinical Sciences	33	6	199
National Center for Child Health and Development	0	8	56
National Cancer Center Hospital	Stats not current available		
Nagoya University Hospital	0	2	30
Nagasaki University	6	4	22
NPO Japanese Organization for Research and Treatment of Cancer (JORTC)	9	5	63

NPO Cancernet Japan	Stats not current available		
Mie University	0	0	2
Yamagata University Faculty of Medicine	1	9	35
Kyushu University – Centor for Clinical and Translational Research	5	64	208
Kyushu University	0	0	3
Kyoto University Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine Department of Clinical Biostatistics	Stats not current available		
Kochi University	30	57	304
Kobe University School of Medicine	0	0	1
Keio University School of Medicine, Department of Systems Medicine	Stats not current available		
Keio University School of Medicine (Japan)	1	2	10
Kanagawa Prefectural Hospital Organization	Stats not current available		
Kameda college of health sciences	0	1	11
Kagawa University Faculty of Medicine	1	1	11
Juntendo University	Stats not current available		
Jichi Medical University	0	0	7
Iwate Medical University – Division of Ultrahigh Field MRI, Institute for Biomedical Sciences	Stats not current available		
Hyogo College of Medicine	Stats not current available		
Hiroshima University Hospital	0	0	1
Gifu University Hospital	8	14	258

Fujita Health University	3	23	75
Ehime University Graduate School of Medicine	1	2	21

【参考資料】

REDCap <https://www.project-redcap.org/>

REDCap ポータル（大阪市立大学附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター）

<https://www.hosp.med.osaka-cu.ac.jp/self/hyokac/redcap/index.shtml>

国立国際医療研究センター研究所糖尿病情報センター 大杉満

国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター 植木浩二郎

はじめに

最近の国民健康・栄養調査（平成 28 年）によれば(1)、糖尿病の可能性が否定できない者の数は平成 19 年の 1320 万人をピークに減少して 1000 万人となったが、糖尿病を強く疑われる物の数は漸増しており、こちらも 1000 万人と推計されている。依然として糖尿病は透析導入の原疾患の第一位であり続けるなど、さまざまな合併症を増加させることから糖尿病が医療そのものや医療経済におよぼす影響は大きい。

糖尿病の治療実態や合併症の状況を定期的に把握することは、現在の診療状況を評価・分析するために必須と考えられる。さらには診療状況や合併症発症の状況把握を経時的・縦断的に行うことで、より問題点の把握が容易になり、改善の求められる点や、さらなる研究が必要な分野が浮かび上がる。つまりは糖尿病診療の実態調査による基礎データを適切に構築することは、合併症抑制などアウトカム改善のためによりよい診療指針を決定するために必須である。国内でも JDCP 研究(2)や JDDM(3)などの先駆的事業があるものの、入力に要する時間や労力の手間、データを収集・分析するなどデータベース研究につきものの障壁は研究者達の不断の努力によって克服されてきた。

そこで、データ入力の時間と労力を減らし、投薬や検査結果などの自動取り込みを行うことで、登録患者数・収集項目・データポイントの増加を容易にし、リアルタイムでの状況把握を行い得るデータベース研究が企画された。それが国立国際医療研究センター (NCGM) と日本糖尿病学会が共同でおこなっている、Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System: J-DREAMS である(4)。図 1 にあるように、患者の背景情報や日常臨床の状況は、糖尿病標準診療テンプレートを用いて入力し、SS-MIX2 と呼ばれる標準データ格納システムを用いて蓄積され、多目的臨床データ登録システム(MCDRS)を使用してデータ抽出と送信が行われる。

データベースの標準化

J-DREAMS で全国が多施設から情報を受け取る際にはいくつかの問題を克服する必要があった。電子カルテデータベースに医療機関ごとに採用しているベンダー企業や施設固有の識別コードが使われていることは、電子カルテデータから特定の患者を抽出したり、多施設データベースを実現する際の大きな問題となり得る。そこでこのデータ形式の違いを吸収し、標準化することが医療情報分野では以前より行われており、さまざまな国際・国内標準が規定され、普及が促進されている。各医療機関に電子カルテデータを標準形式に変換したデータ格納システムを追加整備しようとする考え方で我が国で導入が進められているのが、SS-MIX2 標準化ストレージである。SS-MIX2 標準化ストレージでは、既存の電子カルテデータを国際標準 ISO27931 (HL7 v2.x) に準拠したデータ形式で厚生労働省標準のデータ項目識別コードを採用したデータに変換し、電子ファイルシステムとして格納するものである(5)。

これら蓄積されたデータを、臨床医がデータ入力を意識しないでデータ抽出がなされなければ入力データの広範化や、データポイントの増加につながらない。J-DREAMS では多目的臨床データ登録システム Multi-purpose Clinical Repository System(MCDRS)を活用し、SS-MIX2 に蓄積された、患者基本情報、テンプレート情報、検査結果、処方情報を自動収集している(6)。

J-DREAMS の現在と未来

現在 35 病院、患者 35,000 人強が登録されているが、2020 年度末を目処に 100 施設 10 から 20 万人のデータベースを構築する予定である。

現在は横断研究として、患者の情報を短期間でまとめあげるようなシステムとして J-DREAMS を洗練させているところであるが、同時にデータ入力されている患者を経時的に観察することで、縦断研究を容易に行えるようなシステムを構築中である。

将来的にはこのデータベースを用いて、基本データの定期的発信を行う他、日本糖尿病学会と NCGM との J-DREAMS 合同委員会で、参加施設やそれ以外からの研究提案内容を審査し、その解析結果を用いてエビデンスを創出してガイドラインへの反映を目指すなど、多目的データベースとしての機能を予定している。現在では医療分野への、人工知能 AI やコグニティブ・コンピューティングを応用することへの期待が高まっているが、もともとのデータソースが精緻

に作られていなければ、出してくる結果も質の高いものにはならない。そのためにも J-DREAMS では質の高いデータを比較的容易に収集するシステムづくりを目指す。

現在は大学病院など専門・中核施設が大半であるが、日本医師会データベース (J-DOME) との連携を予定しており、日本全国の糖尿病診療の実態を知りうる情報基盤を目指している。さらには SS-MIX2 や MCDRS といって情報基盤を共通する、他疾患のデータベースとも連携を図ることで、データベース研究の裾野をさらに広げてゆく予定である (図2)。

【文献】

1. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 [Internet]. [cited 2017 Oct 9]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
2. Tajima N, Nishimura R, Izumi K, Hayashino Y, Origasa H, Noda M, et al. A large-scale, observational study to investigate the current status of diabetes complications and their prevention in Japan: research outline and baseline data for type 2 diabetes—JDCP study 1. *Diabetology International*. 2015;6(4):243–51.
3. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, et al. The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan--a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006 Aug;73(2):198–204.
4. Sugiyama T, Miyo K, Kominami R, Ohtsu H, Ohsugi M, Waki K, et al. Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J-DREAMS). *Diabetology International*. 2017 Jun 27.
5. SS-MIX. SS-MIX普及推進コンソーシアム [Internet]. [cited 2017 Oct 9]. Available from: http://www.ss-mix.org/cons/ssmix2_about.html

6. 多目的臨床データ登録システム (MCDRS) . <http://mcdrs.jp/>.

図 1

医療用ビッグデータの利活用促進: 糖尿病・電子カルテ直結型データベース

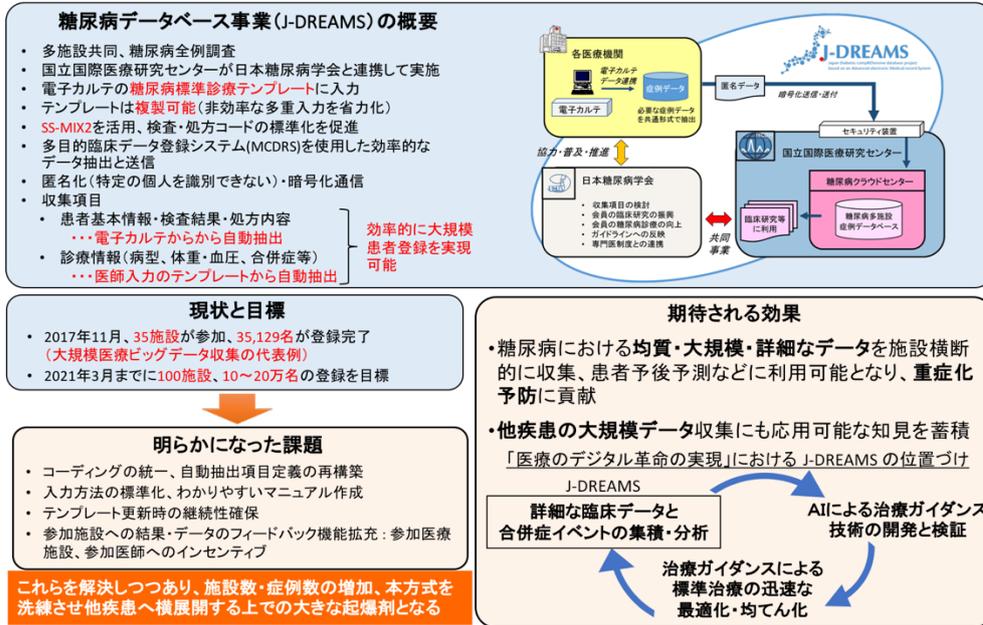
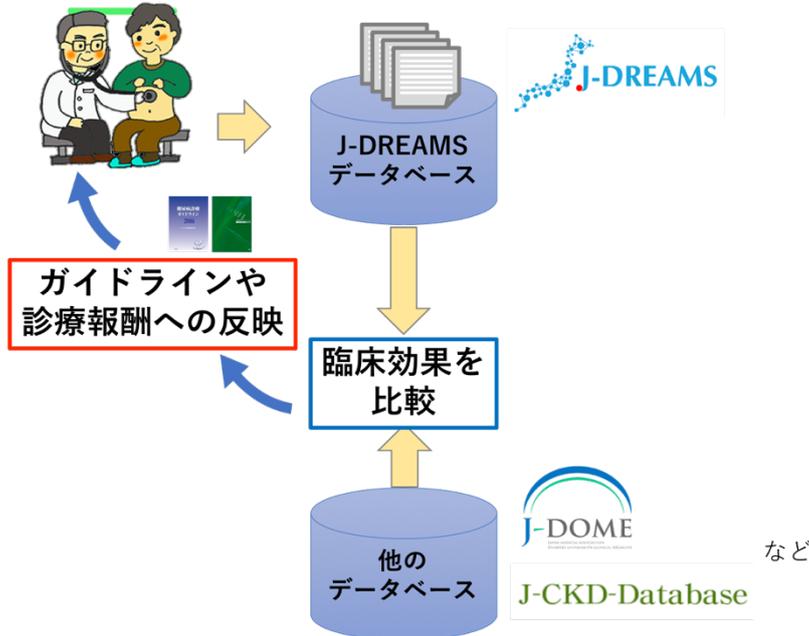


図 2

J-DREAMSデータの有効利用: データ連携



1：貴学会・団体の事業、またはそのサブグループ（研究会等）の事業として症例データベースを構築していますか？（必須）*

- している
- 予定がある
- わからない（これで回答終了）
- ない（これで回答終了）

2：登録症例の対象疾患または対象疾患領域や対象治療内容（例：胃がんの内視鏡的胃切除症例）

Short answer text

3：登録事業を開始した、または開始予定の時期（例：2012年度）

Short answer text

4：登録事業に参加している、または参加想定施設の概数

Short answer text

5：これまでの登録症例数の概数

Short answer text

6：今後の目標または想定される登録症例数の概数

Short answer text

7：登録症例の登録基準について登録対象期間（例：2014年から2016年の診療患者、期間限定なし、など）

Short answer text

8：登録症例の登録基準についての上記以外の概略（例：疾患の重症度、受けた治療内容、診療施設など）

Long answer text

9：症例データベースの作成目的

- 自然歴調査
- 患者数や患者分布の把握
- 疫学研究
- 治験又はその他の介入研究へのリクルート
- 治験対照群としての活用
- 製造販売後調査への活用
- 試料採取
- バイオマーカーの探索
- 遺伝子解析研究
- 登録患者への情報提供
- 主治医への情報提供
- 診療への活用
- Other...

10：登録データの利用範囲

- 1) 学会・団体指定事業（理事会等で実施を決めた利用）
- 2) 学会員・団体メンバーの希望研究（申請による審査ベースを含む）
- 3) 学会員以外・団体メンバー以外からの研究利用（申請による審査ベースを含む）
- Other...

11：前項質問で2)または3)の選択肢を回答された場合に、登録データの利用にあたって利用条件があれば記載ください。

Long answer text

12：データベースシステムの開発・維持に関わる財源（複数選択可）を教えてください。

- 学会・団体の自主財源
- 公的研究費・補助金（一時的で現在は受けていない場合も含む）
- 民間からの支援（一時的で現在は受けていない場合も含む）
- Other...

13：データベースシステムの開発・構築方法を教えてください（複数選択可）

- 学会員・メンバーが自主開発
- 業者に有償で開発を委託
- 既成システムを使用または改修して使用
- Other...

14：システムに使用しているデータベースソフトが分かれば教えてください

- Excel
- FileMaker
- MCDRS
- Option 4
- RedCAP
- 既成リレーショナル・データベース
- わからない
- Other...

15：事業の開始や運営のための公的な補助金制度があれば利用したいですか？
(複数選択可)

- 単年度1回でも利用したい
- 毎年維持費の補助があれば利用したい
- 利用しない・必要としていない
- わからない
- Other...

16：1回だけ公的な補助金を利用できるとすれば、必要とする金額規模は最低で概算どれくらいですか？（例：XXX万円）

Short answer text
.....

17：毎年維持費を支援される公的な補助金を利用できるとすれば、必要とする金額規模は最低で概算どれくらいですか？（例：年間XXX万円）

Short answer text
.....

18：データベースを構築・運用するにあたっての課題・問題点があれば教えてください。

Long answer text

お忙しいところ回答ありがとうございました。本調査にご意見あれば以下のお願いいたします。

Long answer text

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大江和彦	新しい医療技術 医療における ICT 活用のイノベーション	整形・災害外科	61(1)	91-95	2017
Takehiro Sugiyama, Kengo Miyo, Tetsuro Tsujimoto, Ryota Kominami, Hiroshi Ohtsu, Mitsuru Ohsugi, Kayo Waki, Takashi Noguchi, <u>Kazuhiko Ohe</u> , Takashi Kadowaki, Masato Kasuga, <u>Kohjiro Ueki</u> , Hiroshi Kajio	Design of and rationale for the Japan Diabetes compREhensive database project based on an Advanced electronic Medical record System (J- DREAMS)	Diabetology International	8(4)	375-382	2017