

一般口演

一般口演19

医療データ分析 7（DWH・臨床研究データベース）

2018年11月25日(日) 09:00 ～ 10:30 F会場 (5F 502+503)

[4-F-1-4] 希少難治性疾患研究のためのレジストリ運用支援体制と情報統合基盤（難病プラットフォーム）の構築

○山口 泉¹, 古澤 嘉彦², 川口 喬久¹, 八木下 尚子³, 丹澤 和雅⁴, 山野 嘉久³, 松田 文彦¹（1.京都大学大学院医学研究科 附属ゲノム医学センター, 2.国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科, 3.聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門, 4.イーピーエス株式会社）

背景：日本の難治性疾患（以下、難病）研究は厚労省とAMEDが支援する約300の研究班により推進されている。各班では研究内容に応じて臨床情報やゲノム情報等を集約した患者レジストリを構築し、研究利用しているが、それらは班ごとに管理され、情報の安定長期管理、研究班横断的な共有や利活用は十分出来ていない。目的：難病研究班が持つ情報を統合し制限共有による疾患横断的解析の推進のための情報基盤（難病プラットフォーム）の構築およびその長期安定な運営を可能とする支援組織の構築。方法：①厚労省とAMEDが支援する303の難病研究班を対象としたレジストリ構築・運用状況についての調査。②各研究班の臨床情報・ゲノム情報の集約・統合・共有のための制度設計。③②の基盤となる情報システムの設計開発。④レジストリ運営支援体制整備。結果：①173項目を調査し、271の研究班が回答した。200班でレジストリを運営し、総対象疾患は280以上、登録患者数は平均938名であった。調査結果のうちレジストリの概要をWeb公開した②被験者の個人識別情報を管理し、必要に応じて実名情報などを用いて名寄せを行なう「個人情報管理部門」、レジストリの構築・運営支援を行い、臨床情報を共有・統合する「臨床情報統合部門」、ゲノム・オミックス情報と臨床情報を共有・統合し、ゲノム解析を支援する「ゲノム情報統合部門」の組織構成とした。各部門には委員会を設置し運営規則や情報共有ガイドラインを策定した。③部門構成と担当業務に合わせ個人情報管理システム、臨床情報管理システム、ゲノム情報管理システムが連携する構成として開発を進めている。④研究班のレジストリ構築に際して提供する標準文書（研究計画書、倫理申請書、標準業務手順書の雛形など16種類）を作成した。また本事業の情報共有ポリシーを策定し、標準文書に反映した。考察：稀少難病研究では症例の稀少性から研究班横断的な情報共有が重要である。本研究事業はまだ開発途上だが、稀少難病研究発展に寄与すると考える。

希少難治性疾患研究のためのレジストリ運用支援体制と情報統合基盤(難病プラットフォーム)の構築

山口 泉^{*1}、古澤 嘉彦^{*2}、川口 喬久^{*1}、八木下 尚子^{*3}
丹澤 和雅^{*4}、山野 嘉久^{*3}、松田 文彦^{*1}

*1 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター、*2 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、
*3 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門、*4 イーピーエス株式会社

Establishment of a comprehensive information infrastructure and a support organization for rare disease researches in Japan (RADDAR-J)

Izumi Yamaguchi^{*1}, Yoshihiko Furusawa^{*2}, Takahisa Kawaguchi^{*1}, Naoko Yagishita^{*3},
Kazumasa Tanzawa^{*4}, Yoshihisa Yamano^{*3}, Fumihiko Matsuda^{*1}

*1 Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, *2 Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, *3 Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, *4 EPS Corporation

There are more than 300 research groups for rare diseases in Japan. Although they are collecting various kinds of clinical information and genomic information of patients for their own researches, such data are managed individually by each research group and are not sufficiently shared among these research groups. Since "rare diseases" are literally rare (being of low prevalence), the understandings of the underlying disease mechanisms are incomplete and identifying a large enough sample of comparable patients for clinical trials is difficult. Therefore, there is a need to collect and integrate data and construct a data integration platform for rare disease researches. Funded by AMED (Japan Agency for Medical Research and Development), we are conducting a national research and development project about standard platform construction for rare disease registries in Japan. In this article, we report the background, the purpose, the process, the results, the current status, and the future plans of this project.

Keywords: Rare disease, Registry, Data sharing.

1.背景

希少疾患 (rare disease) は生活習慣病や感染症などのような通常の疾患 (common disease) と比較して罹患率が圧倒的に低い疾患であり、その基準は国によって異なっているが、日本においては厚生労働省が「本邦における患者数が5万人未満である疾患」を希少疾患として取り扱っている。希少疾患は一般に重篤な疾患であることが多い傾向にあり、慢性の経過で症状が進行していく疾患が少なくない。¹⁾

他方、本邦では難治性疾患 (難病) という呼称が昔から使用されているが、これは医学的に定義された疾患の名称ではなく、「原因が不明で治療方法が確立されていない疾患」に対して社会通念として使用されていた呼称であり、指し示す疾患はその時代の医療水準や社会事情などによって変わってきた。厚生労働省が公開している「難病の患者に対する医療等に関する法律の概要」についての資料では難病は「発病の機構が明らかでなく治療方法が確立していない希少な疾病であって長期の療養を必要とするもの」と定義され、医療費助成の対象となる指定難病は「難病のうちで良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高く、①患者数が本邦において一定の人数に達しない(人口の概ね0.1%程度)、②観的な診断基準(又はそれに準ずるもの)が確立している」という条件を満たす疾患から選定される。²⁾ このように希少疾患と難病とは定義が異なっているが、数多くの疾患がオーバーラップすることもあるため、これらの用語はほぼ同義語のように使用される傾向が見受けられる。本研究では正確を期すため希少難治性疾患という表記を用いる。

厚生労働省と日本医療研究開発機構(AMED)がサポートしている日本の難治性疾患研究班は約300存在する。その他にも様々な規模の難治性疾患研究班が存在すると推測される。各研究班では各々の研究内容に応じて臨床情報、ゲノム情報、生体試料関連情報などを保持しているが、それらは各研究班で個別に管理されるケースが少なくなく、収集した情報の安定した長期管理、研究班横断的な情報共有や利活用などは研究班の負担が大きいなどの理由により十分になされていない研究班が多いのが実情である。

希少難治性疾患は患者数が少ないがために①疾患の機序や病態についての解明が進みにくい、②臨床試験を行えるだけの十分な人数の患者を集めることが困難という状況にある疾患が多く、一つの研究班で収集可能な情報の量や質には限度があるため、研究班横断的な情報共有が疾患研究の発展に不可欠であり、長期の安定運用が可能な疾患レジストリが疾患研究の発展に大きく貢献すると考えられている。

以上を背景として AMED では難治性疾患実用化研究事業として「希少難治性疾患・未診断疾患の研究及び医療の発展に資する情報基盤構築研究」の公募を2016年度に行い、当施設を研究代表機関とする研究班が受託した。

2.目的

希少難治性疾患の研究促進のため、

①日本の難治性疾患研究班が研究目的に収集した(あるいは収集する)患者の臨床情報及びゲノム情報の安定した長期管理及び研究班横断的な情報共有が可能な情報基盤及び運営組織の構築とそれを用いた各研究班のレジストリ運用を支援する体制の確立

②各研究班が収集した疾患関連情報(臨床情報、ゲノム情報)を集約統合して統合解析や二次利用が可能な情報統合基盤とその運営管理体制の構築を目的(及び目標)とする。

3. 方法

本事業において立ち上げるシステム及び運営組織全体の総称を難病プラットフォーム(RADDAR-J, RAre Disease Data Registry of Japan)と命名し、以下の作業を施行した。

3.1 現状についての調査

欧州における調査報告³⁾を参考事例として、難病研究班のレジストリ構築・運営の現状や支援のニーズなどの調査を目的として、厚生労働省とAMEDがサポートする難治性疾患研究班(難治性疾患政策研究事業班及び難治性疾患実用化研究事業班)を対象としてWebシステムによるアンケート調査を施行した。調査項目は以下の通りである。

- 1) 研究プロジェクトに関連した項目(5項目)
- 2) 疾患レジストリに関連した項目(25項目)
- 3) レジストリシステムに関連した項目(24項目)
- 4) 管理・登録体制に関連した項目(35項目)
- 5) 登録データに関連した項目(48項目)
- 6) データの取扱いに関連した項目(18項目)
- 7) バイオレポジトリに関連した項目(16項目)
- 8) 現状の課題に関連した項目(2項目)

3.2 制度設計

各研究班が保持する臨床情報及びゲノム情報を集約して統合し、適切な共有や提供を行なうための制度設計を行なった。

- ・ 難病プラットフォームの組織設計
- ・ 運用方針の策定
- ・ データシェアリングポリシーの策定

3.3 情報基盤の設計と開発

3.2を遂行するために必要な情報基盤のグランドデザインを検討し、設計開発に着手した。

3.4 レジストリ運営の支援体制の整備

難病研究班のレジストリ構築及び運営を支援する体制の整備を行なった。

- ・ 難病プラットフォーム事務局の立上げ
- ・ 難病プラットフォームポータルサイトの立上げ
- ・ 難病プラットフォームを利用する研究班のレジストリ構築・運営を支援するための標準文書の策定
- ・ 全体説明会及び個別相談会の実施

4. 結果

4.1 現状についての調査

当施設で運用している臨床情報収集用Webシステム⁴⁾を使用して前述の合計173項目について調査を行なった。厚生労働省の難治性疾患政策研究事業班109班、AMEDの難治性疾患実用化研究事業班194班の合計303の難病研究班が調査対象となり、その約89%に相当する271班から回答が得られた。現在回答結果の詳細な分析を行なっている段階であるため、結果の一部を以下に引用する。

- ・ 回答のあった班の約74%(200班)が何らかの形態のレジストリを保持あるいは運用。
- ・ 約50%(136班)がレジストリ事務局を運営。

- ・ 約29%(78班)でレジストリ用データ入力システムを運用。
- ・ 現状の課題として、約18%(49班)で患者のリクルートが進まない、約10%(26班)でデータ収集が進まない、約12%(32班)で登録したデータを十分活用出来ていない、約37%(100班)で人員不足(専門的スタッフの欠如など)という課題があると回答。

回答内容の公開について同意が得られた92班(難治性疾患政策研究事業班38班、難治性疾患実用化研究事業班54班)につき、後述する難病プラットフォームのポータルサイトで調査項目の一部を公開した(日本語及び英語)。

4.2 制度設計

4.2.1 難病プラットフォームの組織設計

本組織の設計には欧州のRD-Connect(<https://rd-connect.eu/>)⁵⁾を参考事例の一つとし、4.1の結果も踏まえて難病プラットフォームの役割を以下のように策定した。

- 1) 疾患別レジストリ研究から提供される情報やデータの集約・管理・運用
- 2) 疾患別レジストリ研究から提供されるデータの統合とそれを用いた集計・分析・解析研究
- 3) 疾患別レジストリ研究の運用支援
- 4) 情報提供元である疾患別レジストリ研究のデータクリーニング及び難病プラットフォームでの解析結果の情報提供元の疾患別レジストリ研究へのフィードバック

組織の構成としては、研究班によって保持する情報の種類(臨床情報、ゲノム情報、オミックス情報)が異なっていること、難病研究においては稀少な症例の追跡が重要でそのために実名情報管理が大きな役割を果たすこと、患者会と直接連携するレジストリ事務局も少なくないことなどを考慮に入れ、①個人情報管理部門、②臨床情報統合部門、③ゲノム情報統合部門という三部門と全体を統括する難病プラットフォーム事務局で構成される組織とした。各部門には委員会を設置して運営する体制とした。

4.2.2 運用方針の策定

上記の部門で構成される難病プラットフォームの詳細な組織運営ルール(組織構成、各組織の役割、委員会の運営、研究班に提供するレジストリシステムの要件、システム管理とデータ保全、データ提供など)を策定し、運用書にまとめた(難病プラットフォーム運営書)。

- 1) 個人情報管理部門では主として①実名を含む被験者プライバシー情報の管理、②同一研究プロジェクト内及び研究プロジェクト横断的な名寄せを担当することとした。
- 2) 臨床情報統合部門では主として①各難病研究班におけるレジストリの構築・運営支援、②各疾患別レジストリから被験者の臨床情報の提供を受け、それらを統合・管理・運用(統合臨床情報)、③統合臨床情報の集計・分析・解析を担当することとした。
- 3) ゲノム情報統合部門では①各疾患別レジストリからゲノム情報やオミックス情報の提供を受け、それらを管理・運用、②臨床情報統合部門で保持する統合臨床情報のうちでオミックス解析やゲノム解析に必要な臨床情報の提供を受け、統合的に解析、③各疾患別レジストリ研究班のゲノム解析支援(疾患解析ツールの提供、疾患解析に利用可能なゲノム・オミックスのコントロール情報の提供など)を担当することとした。

4.2.3 データシェアリングポリシーの策定

AMED がデータシェアリングを推進する目的で定めている「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」⁶⁾に基づき、難病プラットフォームが各難病研究班と適正なデータシェアリングを行なうための「データ共有ガイドライン」を策定した。データの共有形態としては以下の三種類を想定している。

1) 制限共有

データ共有元の難病研究班と難病プラットフォームにおいてのみデータを共有する。データ共有元の難病研究班の合意が得られた場合には、希望する第三者とデータを共有する。

2) 制限公開

データ共有元の難病研究班から、第三者への提供があらかじめ許可されているデータについて、難病プラットフォームの審査・承認のもと、希望する第三者へデータを提供する。

3) 非制限公開

データ共有元の難病研究班から、公開することがあらかじめ許可されているデータについて、難病プラットフォームが誰でも閲覧・利用できるデータとして公開する。

4.3 情報基盤の設計と開発

4.2 で策定した部門構成と担当業務に合わせ、各部門用に用意された複数のシステムが連携して動作するシステム構成とした(図1参照)。

個人情報管理部門で使用する個人情報管理システムでは当施設に於いてゲノム疫学研究用に構築した実名登録システム⁷⁾を活用する方針とし、実名を含む被験者プライバシー情報の管理、同一研究プロジェクト内及び研究プロジェクト横断的な名寄せを担うこととした。

難病プラットフォームを利用する研究班が被験者情報の収集管理に使用するための標準システムとして、イーピーエス株式会社が治験や臨床試験用に提供している EDC (Electronic Data Capture) システムをベースに本研究事業用にカスタマイズしたシステムを標準データ入力システムのプロトタイプと位置付けて開発を行ない、希望する研究班に対して有償提供することとした。サーバ環境としては京都大学情報環境機構が提供する仮想ホスティングサービスを使用し、全てのデータが京都大学の管理するシステムに収容される仕様とした。2018 年 10 月以降に研究班への提供を開始する予定である。

臨床情報統合部門で使用する臨床情報統合システムについてはシステムの要件、仕様、他システムとの連携のあり方などについて検討を行なっている段階である。

ゲノム情報統合部門で使用するゲノム情報統合システムについては当施設が AMED の別事業(臨床ゲノム情報統合データベース整備事業)において開発を行なってきた臨床情報とゲノム情報の統合管理システムをベースとして必要な機能(他システムとの連携機能など)の追加を行なって活用する方向で仕様を検討している。

4.4 レジストリ運営の支援体制の整備

- ・ 難病プラットフォームの専用ドメインを取得し、ポータルサイト(<https://raddarj.org/>)を立ち上げて①難病プラットフォームの支援体制についての説明、②日本の難病研究班のレジストリの現状についての調査結果の公開を日本語及び英語で開始した。
- ・ 難病プラットフォーム事務局の立上げを行い、メール連絡による研究班支援が可能な体制を構築するとともに難病性

疾患政策研究事業班と難病性疾患実用化研究事業班を対象に全体説明会を開催し、レジストリ構築支援を希望する研究班を対象に個別相談会を実施している。個別相談会においては担当者が個別の研究班と面談を行なって実情などについてヒアリングを行い、難病プラットフォームとして行える支援についての検討と提案を行っている。

- ・ 難病プラットフォームを利用する研究班のレジストリ構築・運営を支援するために以下の標準文書を作成し、希望する研究班に提供する体制の整備を進めている。作成済みあるいは作成中の文書は以下の通りである。

- 研究実施計画書
- 同意説明文書
- アセント文書
- 既存の計画書の修正の手引き
- 既存の同意説明文書の修正の手引き
- 情報公開文書(オプトアウト)の文例
- データ共有ガイドライン
- 研究実施に係わる標準業務手順書
- 研究関連文書の版数管理手順書
- データマネジメント業務手順書
- データ入力システム構築と管理の手順書
- モニタリング及び監査手順書
- 試料・情報の収集に係わるマニュアル
- EDC へのデータ入力マニュアル
- データベース構造定義書
- データベース構造定義書ガイドライン
- 症例報告書
- 統計解析計画書
- 帳票テンプレート例示

5. 考察

AMED は公的資金で行なわれる研究開発から得られたデータを国民共有の知的資産と位置づけ、データの収集、質の確保、意味づけ、保存と活用等が適切かつ公正に行なわれることを大きな目標に掲げており、その目的に「ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー」⁶⁾を定め、データシェアリングを推進している。当研究班が受託した AMED の「希少難病性疾患・未診断疾患の研究及び医療の発展に資する情報基盤構築研究」はその方針に基づいて策定された研究事業であり、本研究では患者数が少ない希少難病性疾患の研究において各研究班が収集・保管していた症例の臨床情報やゲノム情報の有効な共用や統合を促進する環境と体制を提供することにより、希少難病性疾患の研究促進の一助となることを大きな目標としている。

制度設計やシステム設計に先立って行なった日本の難病レジストリに関する現状調査は調査結果を分析しているところであるが、回答のあった研究班のうちで現在レジストリを保持している研究班が約 74% あり、そのうちでレジストリ用 EDC システムを使用している研究班は約 38% であり、レジストリを運用している班は多いものの EDC システムを利用している班はその半分にも満たないことが判明した。現状の課題として患者リクルートやデータ収集・活用に課題があると考えている班は回答のあった班の 1~2 割程度であったが、専門的スタッフなどの人員不足という課題を抱える研究班が回答のあった班の 3 分の 1 強に達しており、難病プラットフォームによるシステム面及び運用面での支援が一定の効果をもたらすことが期待出来ると判断した。

本研究事業では全体のデザインとそれを支える制度の設計を行なった後にまずは各研究班が疾患レジストリを立ち上げて運用を軌道に乗せる部分(データの入口部分に該当)に対するシステムの開発と支援体制の確立を優先して進め、その部分の運用目処が立った段階で各研究班への説明会と支援を希望する研究班への個別相談会を行ない、研究班への支援を開始している。個別相談会は個別の研究班と実際に面談を行なって生の声を聞くことによって研究班の実情をより深く知るよい機会となっており、今後の支援体制・支援内容の改善に大きく寄与するものと考えている。

現在はレジストリシステムによって収集される患者情報を統合して統合解析や二次利用などに活用するためのシステム開発及び体制の整備を進めている。開発ベンダーや成り立ちの異なる複数のシステムの連携が必要となることから、システム連携の仕様、被験者 ID や研究プロジェクト ID の情報管理などデータ統合の仕様、システムの運用など検討すべき課題が数多く存在するため、仕様検討に時間がかかっている。このように本研究事業はまだ開発の途上にあり、解決すべき課題も少なくないが、このような仕組みが軌道に乗ることでデータの共有が推進され、稀少難治性疾患の研究の促進の一助となることが期待される。

6. まとめ

稀少難病研究では症例の稀少性から研究班横断的な情報共有が研究の促進のために重要である。本研究事業では稀少難病研究班のレジストリ構築・運営の支援とデータシェアリングの推進を行なう仕組みと体制の構築を進めており、稀少難病研究の発展に大きく寄与することが期待される。

7. 参考文献及び参考サイト

- 1) Orphanet Japan. 稀少疾患について.

<http://www.orpha.net/national/JP-JA/index/%E5%B8%8C%E5%B0%91%E7%96%BE%E6%82%A3%E3%81%AB%E3%81%A4%E3%81%84%E3>

[%81%A6/](#)

- 2) 厚生労働省. 難病の患者に対する医療等に関する法律の概要.
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000128881.pdf>
- 3) Taruscio D. et al. The Current Situation and Needs of Rare Disease Registries in Europe. *Public Health Genomics* 2013;16:288-298.
- 4) 山口 泉, 川口喬久他. 多施設共同ゲノム疫学研究のための臨床情報管理基盤の構築. *医療情報学* 2014; 34(Suppl.): 888-891.
- 5) Thompson R. et al. RD-Connect: An Integrated Platform for Rare Disease Research. *Journal of General Internal Medicine*, 2014 Aug;29 Suppl 3:S780-7.
- 6) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED). ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー.
<https://www.amed.go.jp/content/000023353.pdf>
- 7) 山口 泉, 川口喬久他. ゲノム疫学研究における被検者重複登録回避のための実名登録システムの開発. *医療情報学* 2017; 37(Suppl.): 939-942.
- 8) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED). 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業.
<https://www.amed.go.jp/program/list/04/01/006.html>

8. 謝辞

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の課題番号 JP17ek0109196 及び JP18ek0109348 の助成を受けたものである。

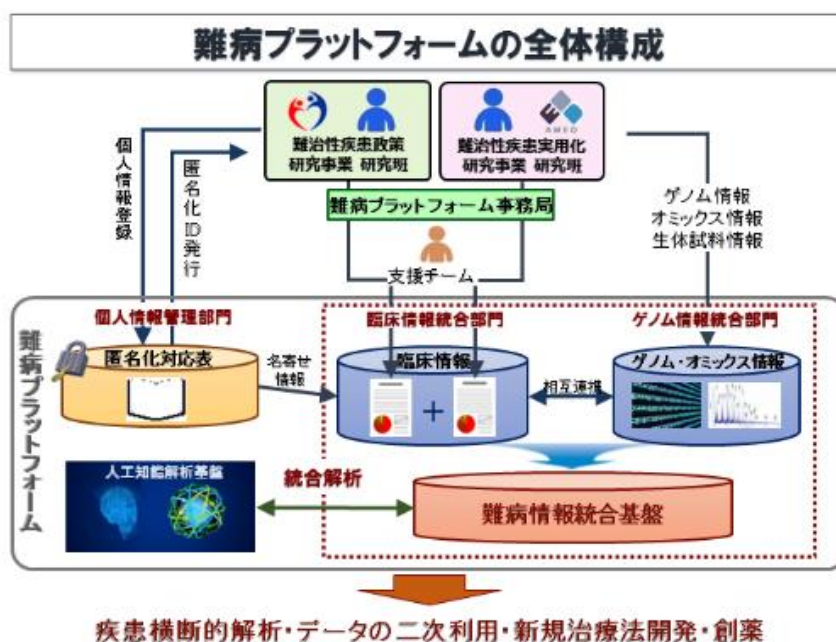


図1 難病プラットフォームの全体構成