

特集：Evidence Based Public Health: ICT/AI を活用したこれからの保健医療**<報告>****クリニカル・イノベーション・ネットワークにおける筋ジストロフィーの取り組み
ーリアルワールドデータの利活用を見据えた患者レジストリ構築に向けてー**上野悟¹⁾, 竹下絵里²⁾, 清水玲子³⁾, 小居秀紀³⁾, 小牧宏文^{2,3,4)}, 中村治雅^{3,4)}¹⁾ 国立保健医療科学院研究情報支援研究センター²⁾ 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部³⁾ 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 臨床研究支援部⁴⁾ 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部**Initiatives on muscular dystrophy in a clinical innovation network:
Toward building patient registries looking to utilize RWD (Real-World Data)**Satoshi Ueno¹⁾, Eri Takeshita²⁾, Reiko Shimizu³⁾, Hideki Oi³⁾,Hirofumi Komaki^{2,3,4)}, Harumasa Nakamura^{3,4)}¹⁾ Center for Public Health Informatics, National Institute of Public Health²⁾ Department of Child Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)³⁾ Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry⁴⁾ Clinical Research Unit, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)**抄録**

クリニカル・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network: CIN) とは疾患登録システム (患者レジストリ) 等の疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備のことであり、疾患登録情報を活用した効率的な治験や製造販売後調査および臨床研究の体制構築を推進する構想である。2009年より筋ジストロフィー患者登録システム (Registry of Muscular Dystrophy: Remudy) が運用されている。レジストリを国際的に連携させるためには、同じ収集項目を設定する必要がある。レジストリの最低限必要となる収集項目として、米国ではGlobal Rare Disease Registry Data Repository (GRDR) から、欧州ではEuropean Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) から収集項目に関する標準が発表されているが、日本ではGRDRやEUCERDが提案する最小データセットは提案されていない。CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium) は、臨床試験を初めとするヘルスケア業界のデータ共有、交換、再利用等のための世界標準を提案する非営利団体であり、汎用性が高く、様々な疾患の臨床試験データに適用できるCDISC標準を定めている。また、CDISCは2017年にデュシェンヌ型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD) の疾患領域別データ標準 (Duchenne Muscular Dystrophy Therapeutic Area User Guide: TAUG-DMD) も公表している。疾患横断的な研究では、収集項目の設定漏れによるデータの欠損、試験毎の回答の選択肢が異なる等の問題が生じるため、レジストリの構築にはCDISC標準等のデータ標準を用いることは大切である。

連絡先：上野悟

〒351-0197 埼玉県和光市南2-3-6

2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0197, Japan.

Tel: 048-458-6195

E-mail: ueno.s.aa@niph.go.jp

[平成30年5月15日受理]

臨床でのデータ収集のしやすさも考慮し、臨床現場とデータ標準の両方の視点をもつことが重要である。RWD (Real World Data) の利活用を活性化するためにも、レジストリに関する国際的な標準を整備し普及する意義は高いと考えられる。現在、TAUG-DMDおよびGRDR, EUCERD等の国際標準を用いて収集項目を調査し、患者レジストリの標準項目を検討している。

キーワード：クリニカルイノベーションネットワーク, 筋ジストロフィー, 患者レジストリ, CDISC 標準, リアルワールドデータ

Abstract

Clinical Innovation Network (CIN) is a new strategy supported by Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan, to improve the initiative of clinical development. This strategy enables efficient clinical trial by utilizing patient registry that is a primary key source of Real World Data (RWD). CIN is a concept that promotes post-marketing surveillance and clinical trials. Since 2009, the muscular dystrophy patient registration system (Registry of Muscular Dystrophy: Remudy) is being operated. To use the registry internationally, it is necessary to set the same collection items. Standards on collection items are established from the Global Rare Disease Registry Data Repository (GRDR) in the United States and the European Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD) in Europe as the minimum collection items for the registry; however, there are no standards such as GRDR and EUCERD in Japan. Clinical Data Interchange Standard Consortium (CDISC) is a non-profit organization that proposes global standards for data sharing, exchange, reuse in medical research, and related areas of healthcare. CDISC has high versatility and defines CDISC standards applicable to clinical trial data of various diseases, diabetes, Alzheimer's and so on. In 2017, CDISC also published the Duchenne Muscular Dystrophy Therapeutic Area User Guide (TAUG-DMD) data category for Duchenne muscular dystrophy. In a cross-sectional study, problems such as missing data due to missing collection items and differences in responses for each study occur; therefore, it is important to use data standards such as CDISC standards for building registries. Considering the ease of data collection in clinics, it is crucial to have a viewpoint of both the clinical and data standards. Therefore, in order to promote the utilization of RWD, it is imperative to develop and disseminate international standards for registries. Currently, we are working on a survey and reviewing the international standards such as TAUG-DMD, GRDR, and EUCERD with an aim to standardize the collection items encompassing various patient registries.

keywords: Clinical Innovation Network (CIN), muscular dystrophy, patient registry, CDISC standards, Real World Data (RWD)

(accepted for publication, 15th May 2018)

I. はじめに

新しい医薬品, 医療機器等の研究開発費が世界的に高騰している。医薬品, 医療機器等の研究開発費の高騰は, 患者には新しい医療の提供に影響し, 社会全体には医療費の増大に繋がる問題があるため, 新しい手法での研究開発が求められている。近年, 研究開発費の削減や効率化のため, 疾患登録システム (患者レジストリ) を活用した新たな臨床開発手法の一つとして検討がなされている。

クリニカル・イノベーション・ネットワーク (Clinical Innovation Network: CIN) は疾患登録システム (患者レジストリ) 等の疾患登録情報を活用した臨床開発インフ

ラの整備のことであり, 疾患登録システムを治験や臨床研究において最大限に活用するために関係機関のネットワーク構築, 産学官連携のコンソーシアムにより, 疾患登録情報を活用した効率的な治験や製造販売後調査および臨床研究の体制構築を推進する構想である (図1) [1]. 診療で得られるリアルワールドデータ (Real World Data: RWD) を収集し解析を行う体制やシステムを整備することにより, 創薬や新しい医療の開発に繋げ, 新薬等を速やかに国民に提供することで健康寿命の延伸を目指す取り組みである。疾患領域別の患者レジストリ構築にかかわる4つの研究班 (縦串班) とは別に, 新たな臨床研究デザインや信頼性基準の検討 (林班), CIN推進の検討や横断的な課題解決 (武田班), CINのワンストップ

クリニカル・イノベーション・ネットワークにおける筋ジストロフィーの取り組み

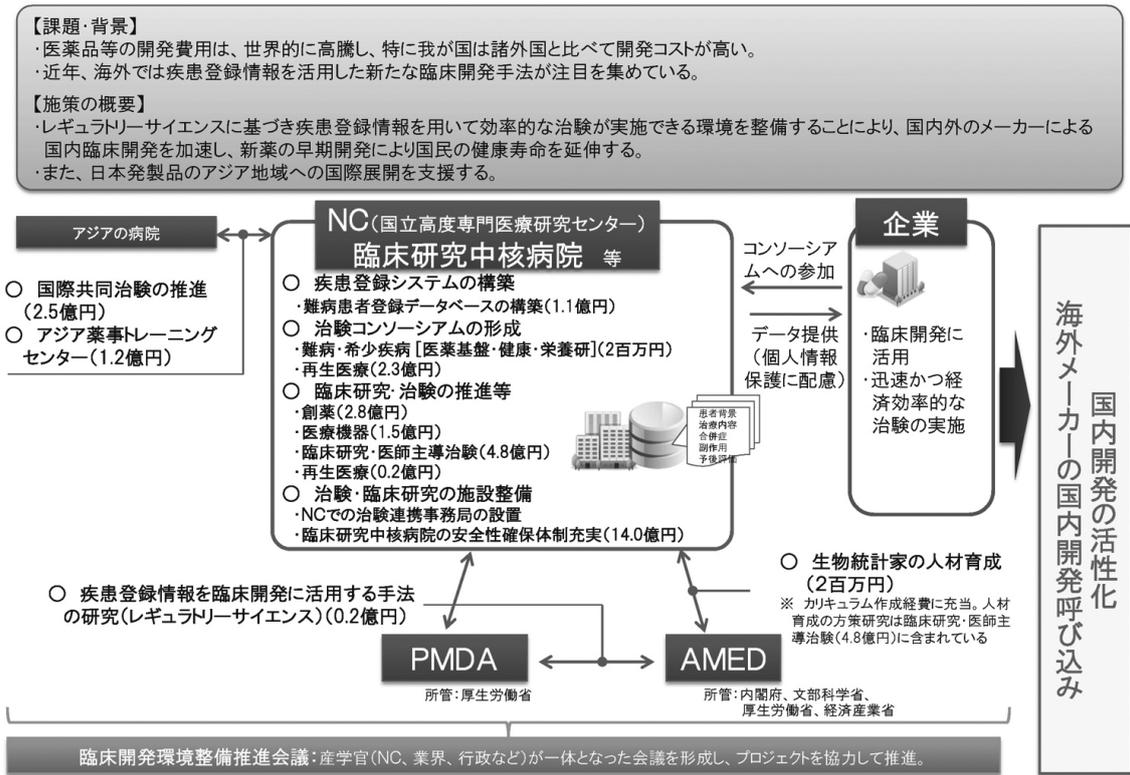


図1 クリニカル・イノベーション・ネットワークの構築
 (出典: 「厚生労働省. クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の背景と概要」 (厚生労働省))

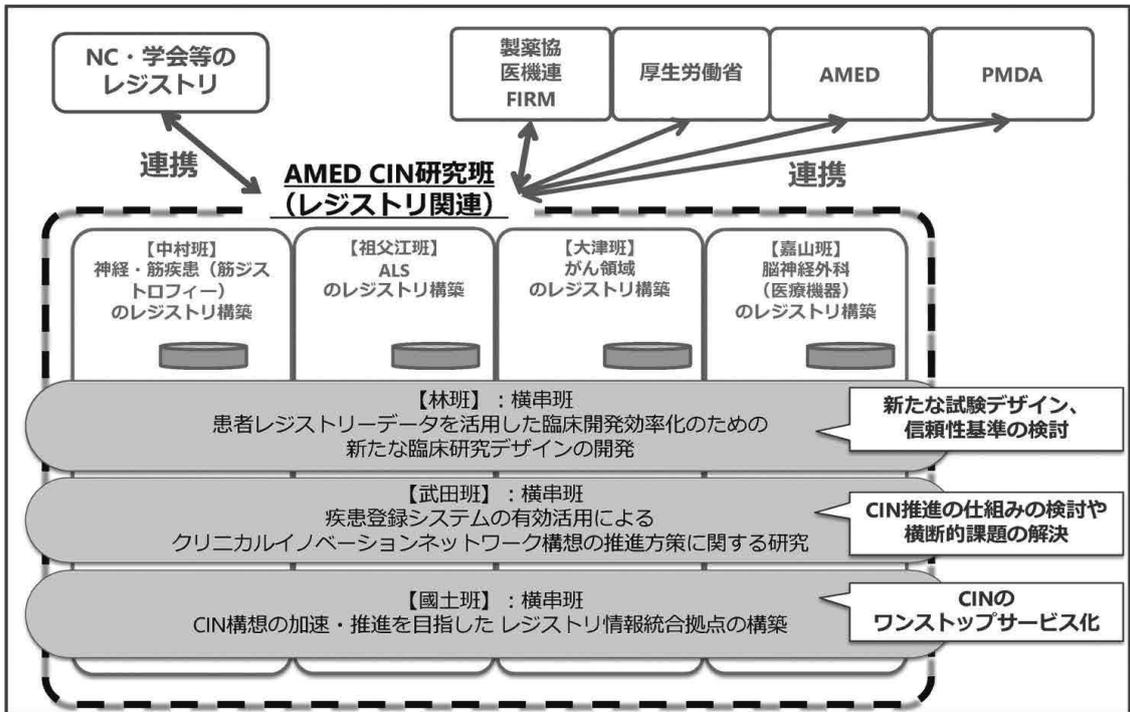


図2 クリニカル・イノベーション・ネットワークレジストリ関連研究班
 (出典: 「臨床開発に係る取組 (クリニカル・イノベーション・ネットワーク)」 (厚生労働省))

プサービス（国土班）を目的とした横串班と呼ばれる、横断的な課題に取り組む研究班が存在する（図2）[2].

2007年1月に、欧州では新しい治療法を患者に届く基盤を提供するために、神経筋疾患領域の研究ネットワークであるTREAT-NMD (Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease) が構築された[3]. TREAT-NMDは、基礎研究から臨床応用までの活動を支援しており、国際的な患者登録データベースの構築が重要な課題の一つとして活動をしている。日本においてもTREAT-NMDや海外の動向を踏まえ、2009年7月より筋ジストロフィーの臨床研究や治療の促進を目的に、TREAT-NMDとも協調した形でジストロフィン異常症であるデュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー (Duchenne muscular dystrophy: DMD / Becker muscular dystrophy: BMD) 患者の全国での登録を行うため、筋ジストロフィー患者登録システム (Registry of Muscular Dystrophy: Remudy) の運用が始まった[4]. さらに、2012年6月から世界に先駆けて縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNEミオパチー) の登録が始まり、2018年4月23日現在、Remudyではジストロフィン異常症 (DMD/BMD), GNEミオパチー, 先天性筋疾患 (先天性筋ジストロフィー・先天性ミオパチー・筋原線維ミオパチー・先天性筋無力症・その他の先天性筋疾患), 筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy: DM) の患者登録が行われている。ジストロフィン異常症においては2018年3月末までに1,730名の患者登録がされている[5].

患者情報を国際的に連携させるためには、同じデータ収集項目を設定する必要がある。レジストリの最低限必要となる収集項目として、米国ではGlobal Rare Disease Registry Data Repository (GRDR) からはThe GRDR® Registry Model Common Data Elements (CDEs) V2.1が[6], 欧州ではEuropean Union Committee of Experts on Rare Diseases (EUCERD)からMINIMUM DATA SET FOR RARE DISEASE REGISTRIESが発表されている[7]. 日本において、GRDRやEUCERDが提案するような最小データセットは提案されていない。

CDISC (Clinical Data Interchange Standard Consortium) は、臨床試験を初めとするヘルスケア業界のデータ共有、交換、再利用等のための世界標準を提案する非営利団体である[8]. このCDISCが定める標準はCDISC標準と言われている[9]. CDISC標準のいくつかの標準のうち、CDASHは臨床試験での収集データの標準を定めたものである。これを広く浸透させることができれば、臨床試験実施機関におけるデータ収集の効率化、収集データの質の向上、臨床試験のスピードアップ等が期待される。CDISC標準は汎用性が高く、様々な疾患の臨床試験データに適用できるが、疾患特有のデータ格納方法については明確な定義がされていなかった。CDISCは2011年から疾患領域別データ標準 (Therapeutic Area Standards) の開発も進められており、2017年9月にDMD

の疾患領域別データ標準 (Duchenne Muscular Dystrophy Therapeutic Area User Guide v1.0: TAUG-DMD) が公表された[10].

CDISC標準は、医学研究の促進のための国際標準であるが、本邦の医薬品開発においては、2014年6月および2015年4月にPMDAが通知を発出し、2020年4月以降の承認申請にはCDISCに準拠した電子データを提出することが求められている[11,12].

本報では、神経筋疾患の患者レジストリの基本収集項目の設定のため、Remudyおよび筋ジストロフィー臨床試験ネットワークにおいて実施するDMD自然歴研究における収集項目を事例に収集項目およびデータ収集法についての検討経過を報告する。

II. データ標準を用いる意義

1. CDISC標準を用いたデータ収集の利点および留意点

収集項目は研究の目的やデータの利活用を考慮し、どこまで詳細にデータ収集を行うか計画時に検討する必要があるが、CDISC標準を考慮することにより効率的なデータ収集が可能になり、データ変換や解析、報告までのデータの流について理解が深まると考えられる。データ収集項目の設定ではデータの収集と解析、両方の視点をもつことが大切である。また、CDISC標準では、CDASHを用いたデータ収集、SDTMを考慮したデータ変換等CDISC標準を考慮したデータ収集、データ変換および解析までのデータのトレーサビリティが明確になる。データ収集・データ変換・解析のデータを分けることにより、どの段階でミスが起きたか発見することも可能となるため、収集・変換・解析のデータを区別することはデータの信頼性の確認にも役立つ。CDISC標準はメタデータの管理も行っているため効率化がされており、収集・変換・解析を行う際にも国際的な共通言語を用いることができることは大きな利点である。しかし一方で、データ標準に囚われすぎ、実臨床で得ることが困難な収集項目として設定してしまうのは実現可能性の観点から現実的ではない。臨床におけるデータ収集のしやすさも考慮し、臨床現場とデータ標準の両方の視点をもつことも大切である。

2. RWDの利活用の活性化を目指した収集項目の標準の必要性

レジストリの構築では、既存のデータ標準やデータ収集項目に関する情報、実臨床での実際の測定法とデータ収集から解析までを考慮し、CDISC標準を意識した収集項目の設定をすることが非常に有用であると考えられる。また、GRDRやEUCERDにおいて設定されている収集項目は、疫学研究において収集される項目が多く回答がカテゴリ化されているため、GRDRでは人種や民族、EUCERDでは診断の現状 (Ongoing / Likely / Confirmed / Undetermined) 専門家による診断の評価(孤

発性 (Sporadic) / 家族性 (Familial)), 希少疾患に起因する死亡の有無等関連がある疾患においては貴重な情報源である。利用しやすいRWDの利活用を活性化するためにも、過不足のないデータ収集、明確に分かる質問と回答を含むレジストリに関する標準を整備し普及する意義が高いと考えられる。更なる医学研究の発展のためにも、既存のデータ標準やGRDRおよびEUCERDと協調し、CDISCがレジストリに関する標準を公表することが期待される。

III. 今後の課題

検討した収集項目を、TAUG-DMDおよびGRDR、EUCERDを参考に、遺伝子変異に関する“遺伝情報”、患者背景や臨床検査値等に関する“臨床情報”、個人情報や背景情報に関する“患者レジストリ情報”の3カテゴリーに分類した。現在、Remudyで登録可能な筋ジストロフィーおよびDMD自然歴研究についても同様に分類し収集項目を調査し、下記の様に検討している。

- ① 遺伝情報：既存のデータ標準を用いて日本の神経筋疾患領域の患者レジストリであるRemudyでの収集項目を基にTAUG-DMD等のCDISC標準と比較。
- ② 臨床情報：既存のデータ標準を用いて実施中のDMD自然歴研究にて収集される項目を列挙し、TAUG-DMD等のCDISC標準を用いて収集項目や回答を比較
- ③ 患者レジストリ情報：Remudyでの収集項目を基にGRDRおよびEUCERDを用いて、収集項目や回答の違いを比較。

これらの調査結果を基に、これから神経・筋疾患領域を中心とした患者レジストリの標準項目を検討していく予定である。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

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) 臨床研究・治験推進研究事業「難病、希少疾患の医薬品開発におけるクリニカルイノベーションネッ

トワーク構想の推進を目指した疾患登録システム (患者レジストリ) の構築」(研究開発代表者：中村治雅) の研究成果の一部である。

引用文献

- [1] 厚生労働省. クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の背景と概要. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014.pdf> (accessed 2018-04-30)
- [2] 厚生労働省医政局研究開発振興課. 臨床開発に係る取組 (クリニカル・イノベーション・ネットワーク). 平成30年3月. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000158604.pdf> (accessed 2018-04-30)
- [3] TREAT-NMD. <http://www.treat-nmd.eu/> (accessed 2018-04-30)
- [4] Remudy. <http://www.remudy.jp/> (accessed 2018-04-30)
- [5] Remudy. 現在の登録状況. <http://www.remudy.jp/dystrophinopathy/regist/status/index.html> (accessed 2018-04-30)
- [6] The GRDR® Registry Model Common Data Elements (CDEs). <https://ncats.nih.gov/files/GRDR-CDEs-3-2016.xlsx> (accessed 2018-04-30)
- [7] EUCERD. MINIMUM DATA SET FOR RARE DISEASE REGISTRIES. http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2015/03/WP8_Registries_MDS.pdf (accessed 2018-04-30)
- [8] CDISC. <https://www.cdisc.org/> (accessed 2018-04-30)
- [9] CDISC. STANDARDS. <https://www.cdisc.org/standards> (accessed 2018-04-30)
- [10] CDISC. NEWS. <https://www.cdisc.org/news/c-path-and-cdisc-announce-therapeutic-area-user-guide-duchenne-muscular-dystrophy> (accessed 2018-04-30)
- [11] 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 薬食審査発0620第6号. 承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について. 平成26年6月20日.
- [12] 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 薬食審査発0427第1号. 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について. 平成27年4月27日.