

特集：公衆衛生と臨床研究への CDISC 標準導入

<総説>

神経筋疾患領域における患者レジストリと CDISC 標準

上野 悟¹⁾, 清水 玲子²⁾, 中村 治雅^{1,2)}

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

Patient registry and CDISC Standards in the area of neuromuscular disease

Satoshi Ueno¹⁾, Reiko Shimizu²⁾, Harumasa Nakamura^{1,2)}

¹⁾ Center for Public Health Informatics, National Institute of Public Health

²⁾ Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry

抄録

筋ジストロフィーを含む神経筋疾患領域の多くは希少難治性疾患であり、有効な治療法の開発が求められている。新薬開発のためには、患者の背景情報や症状、症候など疾患に関する情報が必要となる。患者レジストリ（疾患登録システム）は、患者情報を登録し行政や研究者、製薬企業に対して患者の疫学的データを提供することができる。また、患者レジストリで収集するデータは、製薬企業には患者の状況把握を可能にし、患者には新薬開発のために治験の情報提供や新薬に関する情報を提供することが可能となる。神経筋疾患領域では、国際的なイニシアティブとして2007年に欧州にTREAT-NMDが設立され、その中の活動の一つとして患者レジストリの構築が行われた。2009年にはTREAT-NMDに続いて、日本においても筋ジストロフィー患者登録システム（Registry of Muscular Dystrophy: Remudy）が立ち上がり患者レジストリを運用している。クリニカル・イノベーション・ネットワーク（Clinical Innovation Network: CIN）は患者レジストリ等の疾患登録情報を活用した臨床開発のインフラであり、2016年からCIN構想として疾患登録情報を活用した効率的な治験、リアルワールドデータの利活用を可能にするインフラ整備と運用が行われている。RemudyはTREAT-NMDと協調してレジストリの項目を設定しているが、国際的なデータの利活用を促進するためにはデータの標準化が有用であり、承認申請データとのデータの利用を考慮すると、現在広く利用されている国際標準の利用は必要不可欠である。CDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）標準は医学研究における国際標準であり、計画、データ収集、データ交換、解析までを一貫した標準が整備されており、承認申請データの標準としても用いられている。また、CDISCはデュシェンヌ型筋ジストロフィー（Duchenne Muscular Dystrophy: DMD）などの疾患領域別データ標準も公表している。リアルワールドデータの利活用を考えると、データトレーサビリティを確保でき、標準化によるデータの品質管理にも寄与するため、CDISC標準を用いることに意義は大きい。しかし、CDISC標準が万能ということではなく、他の国内外の標準の調査や実臨床での測定方法や測定環境、評価指標など、研究の実施体制や環境を考慮する必要がある。本稿では、データの利活用を活性化するための事例紹介として、神経筋疾患領域における患者レジストリと標準化について解説する。

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
[令和元年 8 月 5 日受理]

キーワード：筋ジストロフィー, 患者レジストリ, Remudy, リアルワールドデータ, CDISC標準

Abstract

Many neuromuscular diseases, including muscular dystrophies, are intractable and rare, and the development of effective treatments is required. In order to develop new drugs/treatments, it is necessary to gather data such as patient background information and symptoms. A patient registry (disease registration system) can register patient information and provide epidemiological data of patients to governments, researchers and pharmaceutical companies. In addition, the data collected in a patient registry enables pharmaceutical companies to understand the patient's situation and provide patients with clinical trial information and information on new drug development. In the area of neuromuscular diseases, TREAT-NMD (Treat Neuro-Muscular Disease) was established in Europe in 2007 as an international initiative, and a patient registry was launched as one of its activities. Following TREAT-NMD, in 2009, the muscular dystrophy patient registration system (Registry of Muscular Dystrophy: Remudy) was instituted in Japan, and the patient registry is currently being operated by National Center of Neurology and Psychiatry. The Clinical Innovation Network (CIN) is an infrastructure for clinical development that utilizes disease registration information such as patient registries. Since 2016, CIN has been developing and operating an efficient clinical trial using disease registration information and infrastructure that enables the utilization of real-world data (RWD). Remudy has been harmonized with TREAT-NMD. Data standardization is useful for promoting international data utilization, and it is widely used at present, considering the use of application data for approval. For the purposes, it is essential to use certain international standards. The CDISC standards are international guidelines used in medical research with a consistent specification for planning, data collection, data tabulation, and analysis, and they are also used as a standard for approval application data. In addition, CDISC also publishes for each Therapeutic Area (TA) Standards such as Duchenne muscular dystrophy (DMD). When considering the utilization of RWD, it is important to use the CDISC standards because they can ensure data traceability and contribute to quality control of data through standardization. However, CDISC standards are not universal, and it is necessary to consider the research system and environment, such as through comparison of other domestic and international standards, measurement methods in clinical practice, measurement environments, evaluation indices, and so on. This paper describes a patient registry and standardization in the area of neuromuscular diseases as a case study to activate data utilization.

keywords: Muscular dystrophy, patient registry, Remudy, Real-world data, CDISC standards

(accepted for publication, 5th August 2019)

I. はじめに

新薬や医療機器等の開発費の高騰により、新しい医療の提供への影響や医療費の増大につながる問題があるため、開発費用を圧縮可能な手法が模索されている。近年、急速にIT技術が進歩し医学研究データや、医療機関における日常診療や検査結果、処方、診療報酬などのデータ、自治体においては地域や住民に関する様々な情報等も電子化が進んでいる状況である。医薬品開発や医学研究において、診療から得られるリアルワールドデータ (Real-World Data: RWD) やレジストリなどのデータの利活用が注目されており、医学研究データの標準化が重要視されている。RWDは、電子健康記録 (Electronic Health Record: EHR) から得られたデータが含まれており、医療費や請求に関するデータや、薬剤や疾患レジストリからのデータに加え、モバイルデバイスなどの健康状態について知らせることができるデータなど多岐にわたる[1]。承認申請を目的とした臨床試験である治験で

は、申請データについて標準化を用いることにより審査の効率化を進めている。また、患者レジストリの二次利用として、患者レジストリのデータを新薬開発に利用する試みや、患者レジストリのデータを安全性監視へ用いるための調査研究も行われている[2]。

医療機関や自治体で収集しているデータは、特定の目的に利用されるものであり、目的外であるデータの二次利用や相互利用のためのデータベースの構築は想定されていない。また、医療機関や自治体では自施設での業務の効率化のために電子化が導入されており、施設毎にカスタマイズされていることもあるため、組織ごとに異なるデータベースの定義づけがなされている。データベースの定義が異なると、データの二次利用をするときに、それぞれのデータの定義や説明を参考に、基準を用いて判断し統一したデータに1つずつ置き換える必要がある。また、置き換えたデータの問題としては、データの粒度や品質が異なるために取り扱いをどのようにするのが問題である。

本稿では、国際的なデータの利活用を可能にするために、欧州との協調や国際標準を用いる神経筋疾患レジストリにおける取り組みを紹介する。また、国際標準として医学研究で広く利用されているCDISC標準についての概略を説明する。

II. 疾患登録システム（患者レジストリ）

1. 患者レジストリとは

患者レジストリとは、観察研究の手法を用いて一様なデータ（臨床的およびその他）を収集し、特定の疾患や状態、薬物などの暴露によって定義される母集団の特定の結果を評価し、科学的、臨床的または政策目的に役立つ体系的システムであり[3]。患者レジストリは医薬品の安全性を監視する上で重要な役割を果たすことができる[4]。患者レジストリは、一般的に医療情報や診療に関する情報を区別するために使われているが、患者レジストリとしての明確な定義はない。臨床登録、臨床データ登録、疾患登録、アウトカム登録などの用語も、同じデータ収集方法を記述するために使用される。個々の研究者が作成したレジストリの例は、AHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality）の患者レジストリのレジストリから入手可能である（<https://patientregistry.ahrq.gov> (accessed 2019-08-01)）。

2. 患者レジストリの目的

患者レジストリの目的は患者のアウトカムに関して評価や検討を行うことである。具体的には、疾患の自然歴の記述、有効性の判断、安全性または損傷の評価とモニタリング、治療の質の測定または改善、臨床的および（または）費用対効果を判断、などの複数の目的が存在する[3]。また、real world（現実世界）での治療の臨床的有効性の測定を支援することや、患者ケアの質を調査することが含まれる[5]。さらに、患者レジストリのデータを用いて医師や研究者には臨床試験の参加者の特定や新しい治療法の開発、特定の研究に関する質問の支援に関する情報を提供し、患者には研究コミュニティの繋がり、疾患に関する情報を得る機会の提供にも役立つ[6]。

3. 国内外の患者レジストリの実情

日本における患者レジストリの多くは、研究助成の公募においてレジストリの構築を求めている背景もあり、観察研究のなかでもコホート研究のように主に研究班や学会を中心に情報が蓄積されていたと考えられる。国外の状況はNIHのClinicalTrials.govを利用して、Study typeを“Observational, Patient Registry Studies”で検索したところ、5102試験あり、Search DetailsのRelated Termsを“Patient Registry”で検索したところ、Entire Databaseは238試験であった[7]。その中で“muscular dystrophy”を加えて検索すると11試験（2018年8月1日現在）あった。国内においては、「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」事業として、国内に存在する患者レジストリに関する情報を収集し、検索システムから患者レジストリに関する情報を入手することができる[8]。患者レジストリの検索システムによると、患者レジストリと研究コホートは494件あり、対象疾患名又は対象疾患領域の名称を筋疾患で検索すると1件（2019年8月1日現在）、患者レジストリまたはコホート研究の名称は神経筋疾患患者情報登録Remudyであることがわかる[9]。なお、介入研究では臨床試験登録が義務であるが、患者レジストリにおいて臨床試験登録は義務になっていないため、必ずしもすべてのレジストリを把握できていないといえる。

III. 神経筋疾患登録システム

1. 国内外の神経筋疾患領域の患者レジストリ

患者レジストリの目的は、疫学的研究としての病態解明や病状の把握である。患者レジストリの情報から試験へのリクルートや情報提供に利用できるにもつながっている。レジストリデータは、疾患の自然歴および疫学に関するより詳細な知見や治療に関する情報も提供可能である。国内外の神経筋疾患領域における患者レジストリの取り組みとして国内外の事例を紹介する。

1) TREAT-NMD

TREAT-NMD（Treat NeuroMuscular Disease）は、最も有望な新しい治療法が可能な限り迅速に患者に提供するための神経筋疾患領域のネットワークである[10]。TREAT-NMDは、2007年1月、神経筋疾患の研究ネットワークとして、米国およびその他の地域と共同で欧州に設立された。このネットワークには多くの活動があり、最も重要な課題の1つはグローバルレジストリである。TREAT-NMDは、研究、治験の準備、自然歴などのためのツールとして患者登録を計画し、各レジストリをグローバルレジストリに統合することを求めている。TREAT-NMDの患者レジストリは患者と製薬業界やアカデミアに多くの利益を提供している。患者レジストリは研究ツールであるだけでなく、疾患や新しい試験に関する情報を提供することも可能である。患者とアカデミアまたは業界との間の結びつける非常に重要な役割を担っている。現在も、臨床に新しい治療アプローチを取り入れる必要があるツールの開発、世界中の神経筋患者に対する治療の開発に関する活動をしている。

2) Remudy

2009年、TREAT-NMDに続き、日本の筋ジストロフィーグループはTREAT-NMDや海外の動向を踏まえジストロフィノパチーであるデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）とベッカー型筋ジストロフィー（BMD）患者のナショナルレジストリである、筋ジストロフィー患者登録システム（Remudy）を開始した。2012年には緑取り空砲を伴う遠位型ミオパチー（GNEミオパチー）、2014年に筋強直性ジストロフィー、2016年に先天性筋疾患（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)の患者登録が行われている。2019年6月末現在, ジストロフィノパチー1,865名, GNEミオパチー211名, 筋強直性ジストロフィー915名, 先天性筋疾患50名が登録されている[11]。DMDでは, 実際に治験のリクルートに活用された実績もある。

IV. クリニカル・イノベーション・ネットワーク

1. クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) とは

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) を臨床開発に活用することにより, 日本国内における医薬品・医療機器等の臨床開発を活性化させることを目指した効率的な創薬のためのインフラのことである (図1) [12]。CINは疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備として, 「2020ジャパンチャレンジ」プロジェクト10[13], 日本再興戦略改定2015[14], 日本再興戦略2016[15], 未来投資戦略2018[16], 経済財政運営と改革の基本方針2019[17]に記載されており, 効率的な臨床開発のための環境整備, 医薬品等の有効性や安全性の確認に役立つ。CINの研究班には, 疾患別に神経・筋疾患 (筋ジストロフィー), ALS, がん領域, 脳神経外科 (医療機器) の4つのレジストリ関連の研究班があり, 各研究班を横断的に, 新たな試験デザイン, 信頼性基準の検討 (林班), CIN推進の仕組みの検討や横断的課題の解決 (武田班), CINのワンストップ

サービス化 (国土班) から構成されている (図2) [18]。CINの取り組みとして, 国立精神・神経医療研究センターが主体となり行った内容を紹介する。

1) CINの横断的な取り組み

CINの横断的なグループとして, CIN推進の仕組みの検討や横断的課題の解決「疾患登録システムの有効活用によるクリニカルイノベーションネットワーク構想の推進方策に関する研究」(研究開発代表者: 武田伸一) が2016年度から2018年度まで行われ, 主に4つの研究課題に取り組んできた。(1)既存及び構築中の疾患登録システムに係る情報収集及び情報公開に向けた検討, (2)疾患登録システム及び治験ネットワークの連携等に関する検討, (3)個人情報保護法に対応した企業等における疾患登録システムの活用に関する検討, (4)疾患登録システムの活用に係る経費負担のあり方に関する検討があった[19]。以上の取り組みから, CIN推進の仕組み論点の整理・提言を行い, CIN推進拠点事業につながった。

2) CINの筋疾患領域に関する取り組み

CINの神経・筋疾患領域として, 神経・筋疾患 (筋ジストロフィー) のレジストリ構築「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) が2016年度から2018年度まで行われ, 主に3つの研究課題に取り組んできた。(1)CIN推進のためのレジストリの構築及び体制整備, (2)薬事制度化でのレジストリ活用に向けたレジストリの考え方の整理, (3)筋疾患領域のレジストリその他疾患への効率的拡張, 効率的運用であった[20]。中

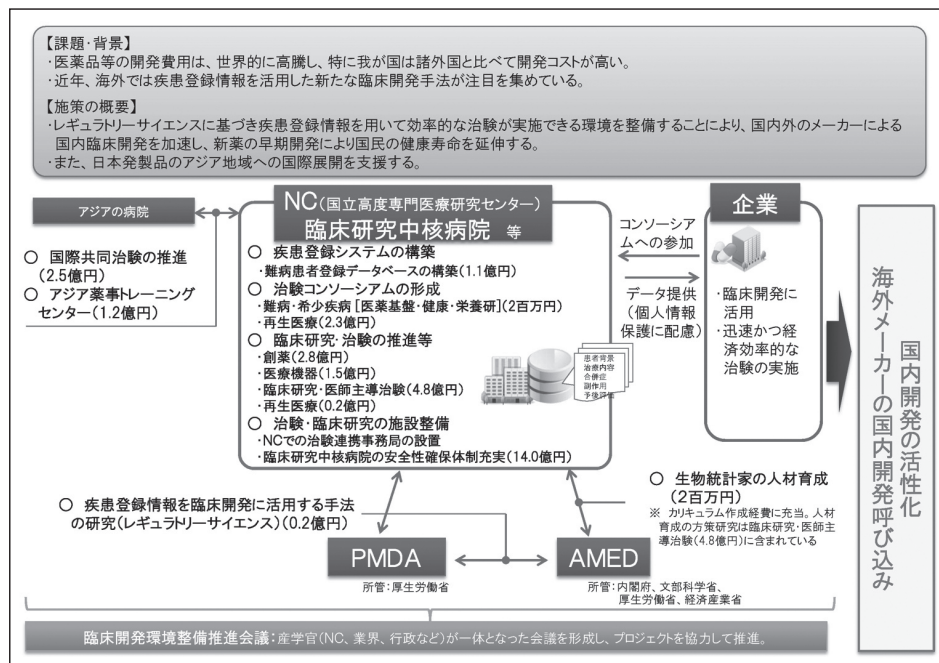


図1 クリニカル・イノベーション・ネットワーク構想

(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」)

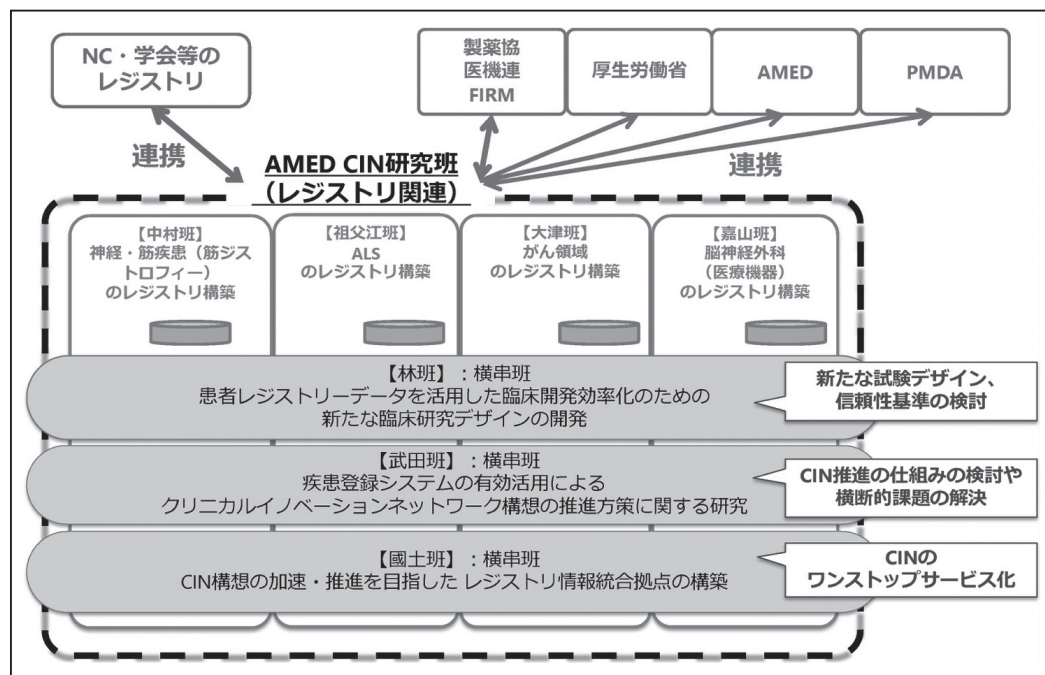


図2 クリニカル・イノベーション・ネットワーク関連研究班

（出典：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）」）

村班の取り組みの一部として、TREAT-NMDと協調したRemudyを考慮し、より国際的な利用を鑑みて医学研究の標準規格であるCDISC標準やその他国際標準を用いて収集項目や臨床での評価法、データベース構造などを考慮するために、CDISC標準を中心に国際標準を検討した。Remudyの収集項目に関しては、ほぼTAUG-DMD（Duchenne Muscular Dystrophy Therapeutic Area User Guide）を網羅しており、大きな問題はなかった。しかし、例えば6分間歩行の測定法について、日本の臨床試験等では25m毎に歩行時間を計測していたが、CDISC標準では1分毎に歩行距離を測定してデータを収集するといった違いは見られた。また、国際標準を用いるときには、収集項目だけではなく、収集するデータや測定方法、測定環境を国内標準と比較することが必要である。本研究班の成果を踏まえ、筋疾患領域への効率的な拡張、生体試料情報との連携、アジア地域を含めた国際連携の推進、産学官共同によるレジストリの利活用を促進するために、レジストリと企業ニーズとのマッチングやレジストリの改修につながっている[21]。

V. CDISC 標準

1. CDISC標準とは

CDISC（Clinical Data Interchange Standards Consortium）は、臨床試験を始めとするヘルスケア領域でのデータの共有、交換、再利用などのための世界標準を提案する非営利団体であり、様々な疾患の臨床試験データに適用できる汎用性の高いCDISC標準を定めている。CDISC標準

にはすべての研究に共通する研究の計画、データの収集、交換、解析まで一貫した考えで構成されており、様々なモデルが存在する（図3）[22]。CDISC標準は、医学研究の促進のための国際標準であり、Healthcare Linkが開発され医療情報との連携も可能にしている。CDISCは臨床研究や臨床試験に限らず、RWDの一つであるEHRを臨床研究に用いるためにもCDISC標準を用いるメリットはあると考えられる。CDISC標準の中でもCDASH（Clinical Data Acquisition Standards Harmonization）は臨床試験での収集データの標準を定めたものであり、EHRからデータを収集する過程において標準化を適用することにより、医療機関における研究データ収集の効率化、収集データの品質向上、研究終了から論文投稿までの期間短縮にもつながる。

2. CDISC標準の特徴（Human-readable, Machine-readable）

CDISC標準の特徴として、計画、収集、交換、解析を一貫して考えており、データのトレーサビリティを確保することができる。これまでは各標準にはPDFにて文書が提供されており、どのようにCDISC標準を実装すればよいか情報提供がなされていた。例えば、CDASHにはデータ収集に関する標準としてデータ収集法やベストプラクティスが記載されており、紙の症例報告書（pCRF）や電子症例報告書（eCRF）でのCDASHの実装についても記載されていた。また、CRFにおいて収集項目と回答に対応する、データベースでの変数名および変数についても説明されており、実装することが可能であった。そ

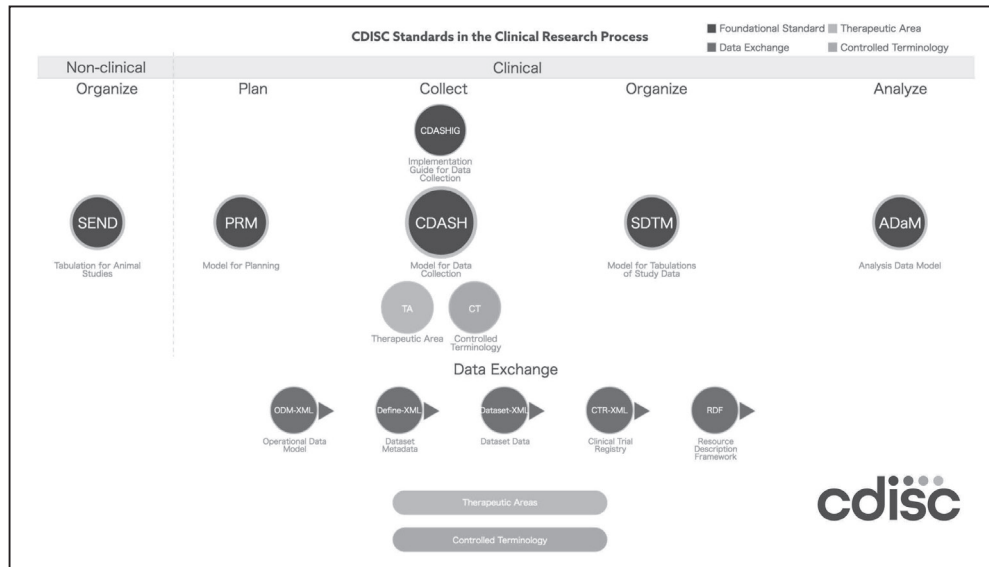


図3 CDISC標準

(出典：CDISC「CDISC Standards in the Clinical Research Process」)

それぞれの標準についてデータを説明するデータであるメタデータが整備されており、CDISCがメタデータを提供していることも特徴である。CDISCは人が読んで分かりやすいHuman-readableに加えてMachine-readableな規格が充実している。これは、人よりも機械が判読しやすい形式となり、コンピュータを利用したデータハンドリングや解析を行いやすくするためにも役立つ。最近では、CDISC Libraryが公開され、CDISCが提供するAPIを用いてメタデータを利用することができる[23]。また、RWDの二次利用を促進するためにEHRや他のシステムから関連するデータを収集する取り組みも行われている[24]。

3. 疾患領域別データ標準

CDISC標準はどの試験にも共通する基本的なものであったため、特定の疾患または疾患領域に特化する標準が必要であった。疾患領域別データ標準 (Therapeutic

Area Standards: TAS) は、CDISCとC-Path (Critical Path Institute) が共同でCFAST (Coalition for Accelerating Standards and Therapies) を運営しており新しいTASを策定してきた (図4) [25]。2011年にアルツハイマー病からTASの開発が始まり、2019年7月19日現在では、11疾患領域39疾患のTASが整備されている (図5) [26]。2017年9月にデュシェンヌ型筋ジストロフィーのTAS (Duchenne Muscular Dystrophy Therapeutic Area User Guide v1.0) が希少疾患で初めて公表された。TASの今後の開発予定として2019年中に2疾患、2020年までに6疾患の開発が計画されている (図6) [27]。

4. CDISC標準を用いた国内外の動き

医薬品開発において、米国では米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA)、日本では医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agen-

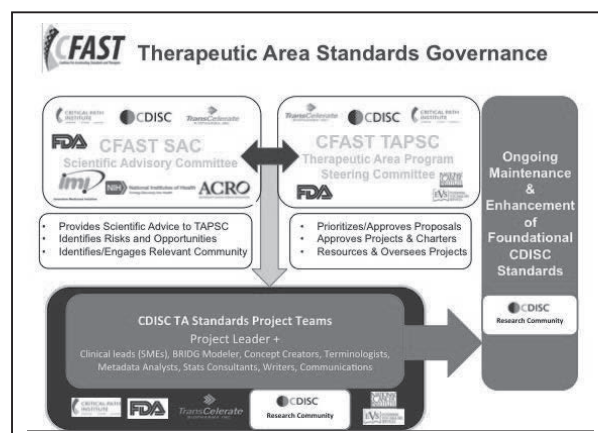


図4 CFASTの体制

(出典：CDISC「CFAST Governance」)

神経筋疾患領域における患者レジストリと CDISC 標準

Autoimmune Psoriasis Rheumatoid Arthritis Cardiovascular Cardiovascular Heart Failure QT Studies Traditional Chinese Medicine - Coronary Artery Disease/Angina Endocrine Acute Kidney Injury Diabetes Diabetes - Type 1 Diabetic Kidney Disease Dyslipidemia Kidney Transplant Polycystic Kidney Disease Gastrointestinal CDAD Crohn's Disease Infectious Ebola Hepatitis C HIV Influenza Malaria Tuberculosis Virology	Mental Health Major Depressive Disorder Post Traumatic Stress Disorder Schizophrenia Neurology Alzheimer's Multiple Sclerosis Parkinson's Disease Traumatic Brain Injury Oncology Breast Cancer Colorectal Cancer Lung Cancer Prostate Cancer Rare Diseases Duchenne Muscular Dystrophy Huntington's Disease Respiratory Asthma COPD Treatments Pain Vaccines Other Nutrition Traditional Chinese Medicine - Acupuncture
--	--

図 5 公開されている疾患領域別データ標準
(出典：CDISC 「Therapeutic Standards」)

Therapeutic Area	Development	Public Review	Release Notes	Projected Publication Date
Acute Kidney Injury Therapeutic Area User Guide v1.0	In Progress		In Development.	2020
Crohn's Disease Therapeutic Area User Guide v1.0	In Progress		In Development.	2020
Diabetes - Type 1 Therapeutic Area User Guide v1.0	In Progress		In Development.	2020
Heart Failure Therapeutic Area User Guide v1.0	In Progress		In Development.	2020
Nutrition Therapeutic Area User Guide v1.0	Completed	Completed	Preparing for Publication.	2019
Psoriasis Therapeutic Area User Guide v1.0	In Progress		In Development.	2020
Traditional Chinese Medicine - Acupuncture	In Progress		In Development.	2020
Traditional Chinese Medicine - Coronary Artery Disease/Angina Therapeutic Area User Guide v1.0	Completed	Completed	Preparing for Publication.	2019

図 6 開発予定の疾患領域別データ標準
(出典：CDISC 「Standards in Development / Therapeutic Areas」)

cy: PMDA) が承認審査データのうち、臨床情報については CDISC 標準を用いており、新薬開発において普及している [28,29]。同じ CDISC 標準を用いているため、国内外のデータの利活用も可能な状況である。アカデミアにおける研究では、米国の取り組みとして、2019 CDISC Japan Interchangeにおいて複数試験のデータを CDISC 標準にマッピングし、統合解析を行い規制当局の判断に用いられた事例が紹介された[30]。日本の取り組みとし

て、Remudyで運用しているDMDの患者レジストリについて、臨床評価の利用や収集項目などをTAUG-DMDを用いて比較、測定方法が異なる点などを発表し[31]、CDISC標準の利用について検討を進めている。また、国立精神・神経医療研究センターにおいて神経筋疾患領域の10疾患について収集項目を中心に比較し、神経筋疾患領域においてより汎用性の高いデータ収集について検討している。TREAT-NMDと協調して活動してきたが、相

互運用性を高めるためにもCDISC標準との違いなどを整理し、データの利活用に繋げる計画である。TASにおいては、測定方法や診断基準など日本の状況が反映されていないものもある。そのため、日本において、医薬品開発に利用できる疾患領域別データ標準の作成に関する研究（AMED森豊班）において、PMDA、日本製薬工業協会及び各領域の関連学会によるレビューが行われた[32]。2019 CDISC Japan Interchangeにおいても、各TASが学会等を通じて各疾患の専門家がレビューされた発表があった。しかし、CDISCへどのようなフィードバックが行われたか具体的な内容は公表されていない。日本との違いなどをまとめた成果、情報の共有を期待する。

5. 公衆衛生とCDISC標準

公衆衛生では、特定の疾患に関して因果関係や、暴露と疾患の関係性などが研究対象となることが多い。疾患や症状に関連する指標は対象により異なることもあり、標準化を行うことは難しい。RWDの活用や公衆衛生研究データの相互利用ができれば、これまで発見されていない事実やバイアス、特に交絡因子の最小化などが実現できる可能性がある。データマネジメントやデータクレンジング、解析などもプログラム化することも可能であり、効率的に研究を行うことができる。CDISC標準は介入研究をベースに作られているため、介入の時期やアウトカムの設定などにおいてCDISC標準を考慮した研究デザイン、データ収集の方法は有用である。公衆衛生研究においては、データ収集に関する標準であるCDASHに加え、質問や評価、スケールなどがまとめられているQRSが役立つと考えられる。CDASHでは収集項目を設定することが容易となり、質問文が統一されているために収集時のデータの品質向上につながり、データ収集法やベストプラクティスを利用できる。QRSでは180種類以上の質問や評価、スケールが公開されている[33]。データベースの変数名や変数も公開されているため、解析プログラムの作成や他の研究とのデータの統合、解析にも有用である。しかし、CDISCにおいてRWDや観察研究についての検討は始まったばかりであり、今後の公衆衛生研究においても利用可能な新たな標準が整備されるであろう。

6. CDISC標準の利用と課題

CDISC標準は国際的にも利用されており、研究や承認申請においても実績があり利用する意義はある。CDISC標準を利用すればすべてが解決するとは考えておらず、標準を用いることにより、いくつかの問題解決につながると考えている。電子カルテから研究に必要な情報を抽出する試みは長らく行われている。診療情報からのデータの抽出には電子カルテの改修やデータウェアハウスからデータを抽出するため、システムや機能を改修する必要がある。現在は、各施設の電子カルテ毎にシステム改修する必要があり膨大な費用がかかる。研究班において、

電子カルテからの情報を収集することを計画すると、研究費を超える金額が必要となることも多い。電子カルテや研究データの標準化が行われることにより、RWDの利活用の促進に寄与すると考えられる。医療情報の利活用のためにもCDISC標準は役立つであろう。

CDISCが提供するメタデータを利用することにより、メタデータの維持管理が最小限となり、データの信頼性の確保と検証にも利用することができる。研究で収集したデータを解析用データセットに加工する必要があるが、収集データをどのような解釈をして解析用データにしたのかは、加工前のデータ、データを加工したプログラム、加工後のデータの3つがあればデータの経緯が分かる。その時に必要となるのは、データを説明するデータであるメタデータである。問題となるのは、CDISCが提供するメタデータはCDISCの会員にならないと利用できず、誰でも自由に利用できないことにある。資料は登録のみで見ることができると一見してほしい。また、国際的に利用されるため英語で記載されており、日本語での資料が少ない点である。CDISC Japan User Group (CJUG) において、CDISC公式の和訳もいくつか作成され公開されている[34]。課題もあるが、今後電子化により加速することもあるので、データ標準の現状について考えていただきたい。

VI. おわりに

RWDの利活用を見据えて、国際標準を用いることを求められる時代となっている。神経筋疾患には希少難治疾患が多く、治療法が未だ見いだされていない疾患が数多く存在する。国際的なTREAT-NMDの活動に参画し、日本においてTREAT-NMDと協調して開始・運用し、神経筋疾患におけるグローバルレジストリと共通化してきたことはRemudyの強みであり、国際的な新薬開発にも役立つ可能性を秘めている。疾患レジストリの整備と疾患横断的な連携は、CINで推進されている。国際的な連携において、国内標準と国際標準を結びつけるためにも標準化が重要となる。CDISC標準は計画、データ収集、変換、解析までを基本に構成されているが、ヘルスケア領域や医療情報との連携も行われており、医療情報を効率よく研究データとして用いるための手法が検討されている。公衆衛生研究においては、医療情報や研究情報などを利活用することにより、従来情報を収集していた一部分を人の手を介することなくデータ収集が可能となる。研究に特化した評価に時間と労力を割くことができるだけでなく、原データから情報を得ることができるため、データの信頼性向上にも役立つ。データの利活用において、誰もが同じ解釈でデータを取り扱い、データの品質も等しいものが求められる。レジストリとデータ標準の事例から、CDISC標準を軸とした国内外の標準の利用、疾患横断的なデータの利用を視野に入れ、標準化を用いる必要がある。

謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構研究費（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）、日本医療研究開発機構研究費（医薬品等規制調和・評価研究事業）「リアルワールドデータ等の新たなデータソースの規制上の利用等とその国際規制調和に向けた課題の調査・整理等に関する研究」（研究開発代表者：中村治雅）、科学研究費助成事業基盤研究(C)「臨床試験の効率化に向けた中央モニタリング手法の開発」（研究代表者：上野悟）の研究成果の一部である。

利益相反に関する情報開示

利益相反なし

引用文献

- [1] U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. December 2018. <https://www.fda.gov/media/120060/download> (accessed 2019-08-01)
- [2] 日本医療研究開発機構. 平成30年度「医薬品等規制調和・評価研究事業(1次公募)」の採択課題について. AMED [Adoption problems of "Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices"] (in Japanese) https://www.amed.go.jp/koubo/06/02/0602C_00001.html (accessed 2019-08-01)
- [3] Agency for Healthcare Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-guide-3rd-edition_research.pdf (accessed 2019-08-01)
- [4] European Medicines Agency. Patient registries. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries#-use-of-patient-disease-registries-for-regulatory-purposes-section> (accessed 2019-08-01)
- [5] EUPATI. <https://www.eupati.eu/glossary/patient-registry/> (accessed 2019-08-01)
- [6] TREAT-NMD. <https://treat-nmd.org/what-is-a-patient-registry/> (accessed 2019-08-01)
- [7] ClinicalTrials.gov. Advanced Search. <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced?cond=&term=&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed 2019-08-01)
- [8] CIN. 事業概要. CIN. [Overview of the project] (in Japanese) <https://cinc.ncgm.go.jp/?p=75> (accessed 2019-08-01)
- [9] CIN. レジストリ検索システム. CIN. [Registry search system] (in Japanese) <https://cinc.ncgm.go.jp/cin/G001.php> (accessed 2019-08-01)
- [10] TREAT-NMD. About TREAT-NMD. <https://treat-nmd.org/about-the-treat-nmd-network/> (accessed 2019-08-01)
- [11] Remudy. お知らせ. Remudy. [information/latest medical information] (in Japanese) <http://www.remudy.jp/myotonic/news/2019/07/005937.html> (accessed 2019-08-01)
- [12] 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. MHLW. [Background and Overview of Clinical Innovation Network (CIN)] (in Japanese) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Is-eikyoku-Soumuka/0000095014.pdf> (accessed 2019-08-01)
- [13] 自由民主党. 経済好循環の実現に向けて～「横串と団子」～. 平成27年6月16日. LDP. [Toward the realization of virtuous economic circle] (in Japanese) <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Is-eikyoku-Soumuka/0000121544.pdf> (accessed 2019-08-01)
- [14] 内閣府. 「日本再興戦略」改訂2015. 平成27年6月30日. Cabinet Office. [Japan Revitalization Strategy revised 2015] (in Japanese) https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/minutes/2015/0630/shiryo_02-1.pdf (accessed 2019-08-01)
- [15] 内閣府. 日本再興戦略2016. 平成28年6月2日. Cabinet Office. [Japan Revitalization Strategy 2016] (in Japanese) https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/2016_zentaihombun.pdf (accessed 2019-08-01)
- [16] 内閣府. 未来投資戦略2018. 平成30年6月15日. Cabinet Office. [Basic Policy on Economic and Fiscal Management and Reform 2018] (Provisional Translation) https://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/mirai-tousi2018_zentai.pdf (accessed 2019-08-01)
- [17] 内閣府. 経済財政運営と改革の基本方針 2019. 令和元年6月21日. Cabinet Office. [Basic Policy on Economic and Fiscal Management and Reform 2019] (Provisional Translation by the Cabinet Office) https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2019/2019_basicpolicies_ja.pdf (accessed 2019-08-01)
- [18] 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.
Research and Development Division, MHLW. Approach to affect clinical development (Clinical innovation network) (in Japanese)
https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoukiki_kaihatsu_conference/pdf/5_shiryo5_cin.pdf (accessed 2019-08-01)
- [19] 厚生労働省. 第 5 回 臨床開発環境整備推進会議資料 (資料1-1 武田班 資料)
MHLW. [Fifth meeting, Promotion council for Arrangement of the environment of clinical development] (material #1-1, Takeda team) (in Japanese)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487600.pdf> (accessed 2019-08-01)
- [20] 厚生労働省. 第 5 回 臨床開発環境整備推進会議資料 (資料2-3 中村班 資料)
MHLW. [Fifth meeting, Promotion council for Arrangement of the environment of clinical development] (material #2-3, Nakamura team) (in Japanese)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487607.pdf> (accessed 2019-08-01)
- [21] 厚生労働省. 第 5 回 臨床開発環境整備推進会議資料 (資料4 これまでのCIN構想の取組と今後の進め方 (案))
MHLW. [Fifth meeting, Promotion council for Arrangement of the environment of clinical development] (material #4, Past efforts of the CIN and how to advance CIN (draft)) (in Japanese)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000487614.pdf> (accessed 2019-08-01)
- [22] CDISC. Standards. <https://www.cdisc.org/standards> (accessed 2019-08-01)
- [23] CDISC. CDISC Library. <https://www.cdisc.org/cdisc-library> (accessed 2019-08-01)
- [24] CDISC. Real World Data. <https://www.cdisc.org/standards/real-world-data> (accessed 2019-08-01)
- [25] CDISC. CFAST. <https://www.cdisc.org/partnerships/cfast> (accessed 2019-08-01)
- [26] CDISC. Therapeutic Areas. <https://www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas> (accessed 2019-08-01)
- [27] CDISC. Standards in Development. <https://www.cdisc.org/standards/in-development> (accessed 2019-08-01)
- [28] 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)
MHLW. Basic Principles on Electronic Submission of Study Data for New Drug Applications. Notification number: 0620-6. June 20, 2014.
- [29] 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)
MHLW. Notification on Practical Operations of Electronic Study Data Submissions. Notification number: 0427-1. April 27, 2015.
- [30] Bess LeRoy. Use of CDISC Standardized Observational Data to Support Regulatory Decisions. 2019 CDISC Japan Interchange.
- [31] Satoshi Ueno. Data Utilization in RWD in Public Health and CDISC Standards. 2018 CDISC U.S. Interchange.
- [32] 日本医療研究開発機構. 平成28年度委託研究開発成果報告書
AMED. Consignment research and development result report” Regulatory science research on therapeutic area standards for the development of drugs in Japan” (Takashi Moritoyo)
https://www.amed.go.jp/content/files/jp/houkoku_h28/0502053/h28_028.pdf (accessed 2019-08-01)
- [33] CDISC. QRS. <https://www.cdisc.org/foundational/qrs> (accessed 2019-08-01)
- [34] CDISC. Translations. <https://www.cdisc.org/standards/foundational/translations> (accessed 2019-08-01)