

難病プラットフォームの取り組み、 事例・現状課題、企業への期待

聖マリアンナ医科大学 臨床研究データセンター 参与
丹澤和雅

本内容は発表個人の見解・理解に基づいたものであり、発表者の所属機関や
公式見解を示すものではありません

2023年10月2日(月)

「医薬品開発への利活用に向けて：製薬企業と疾患レジストリ保有者の意見交換会」

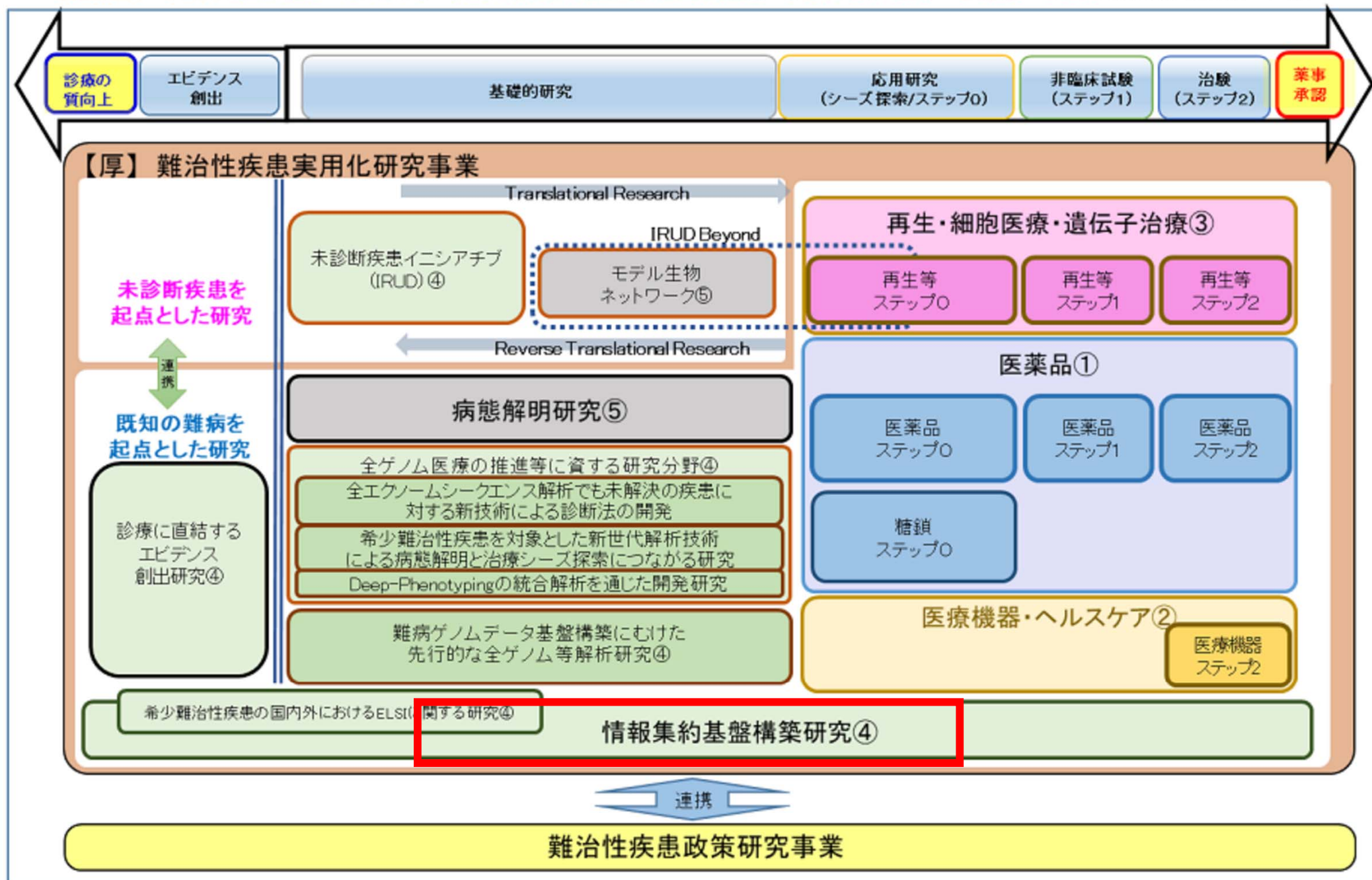
AGENDA

- 1. 難病プラットフォームの概要・取り組み**
- 2. 事例・現状課題**
- 3. 企業への期待**

難治性疾患実用化研究事業



①医薬品プロジェクト ②医療機器・ヘルスケアプロジェクト ③再生・細胞医療・遺伝子治療プロジェクト ④ゲノム・データ基盤プロジェクト ⑤疾患基礎研究プロジェクト



難病プラットフォームによる 難病研究データの活用促進

難治性疾患政策研究事業 (厚労省)



約80の研究班を支援

- 診療体制構築、疫学研究、普及啓発
- 診断基準・診療ガイドラインの作成・改訂
- 小児成人期移行医療の推進
- 関連研究やデータベース等との連携
- 指定難病医療費助成のための臨床情報
(臨床調査個人票) を収集 等

難治性疾患実用化研究事業 (AMED)



約200の研究班を支援

- 病態解明・バイオマーカーの開発
- エビデンスの創出
- ゲノム・オミックス解析
- 未診断疾患イニシアチブ (IRUD)
- 新規治療薬・医療機器等の開発
- 医師主導治験 等

集約

臨床情報

生体試料情報

ゲノム・オミックス情報

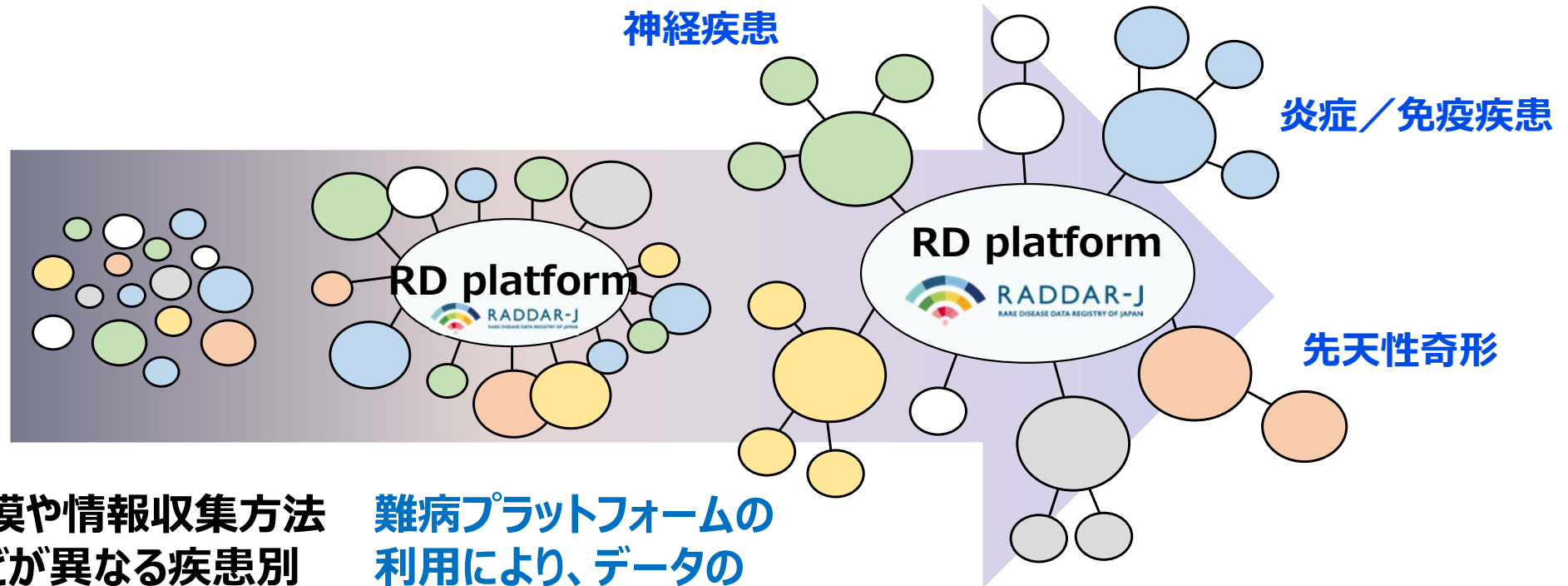
難病プラットフォーム※



※AMEDが指定する
公的データベースとして認定
<https://www.amed.go.jp/koubo/datasharing.html>

集約した情報の二次利用の促進
(制限共有、制限公開、非制限公開)

難病プラットフォームによる難病データ統合の意義



規模や情報収集方法
などが異なる疾患別
のデータが混在



データの相互活用
や統合は困難
品質も不均一

難病プラットフォームの
利用により、データの
品質向上や統合が可能

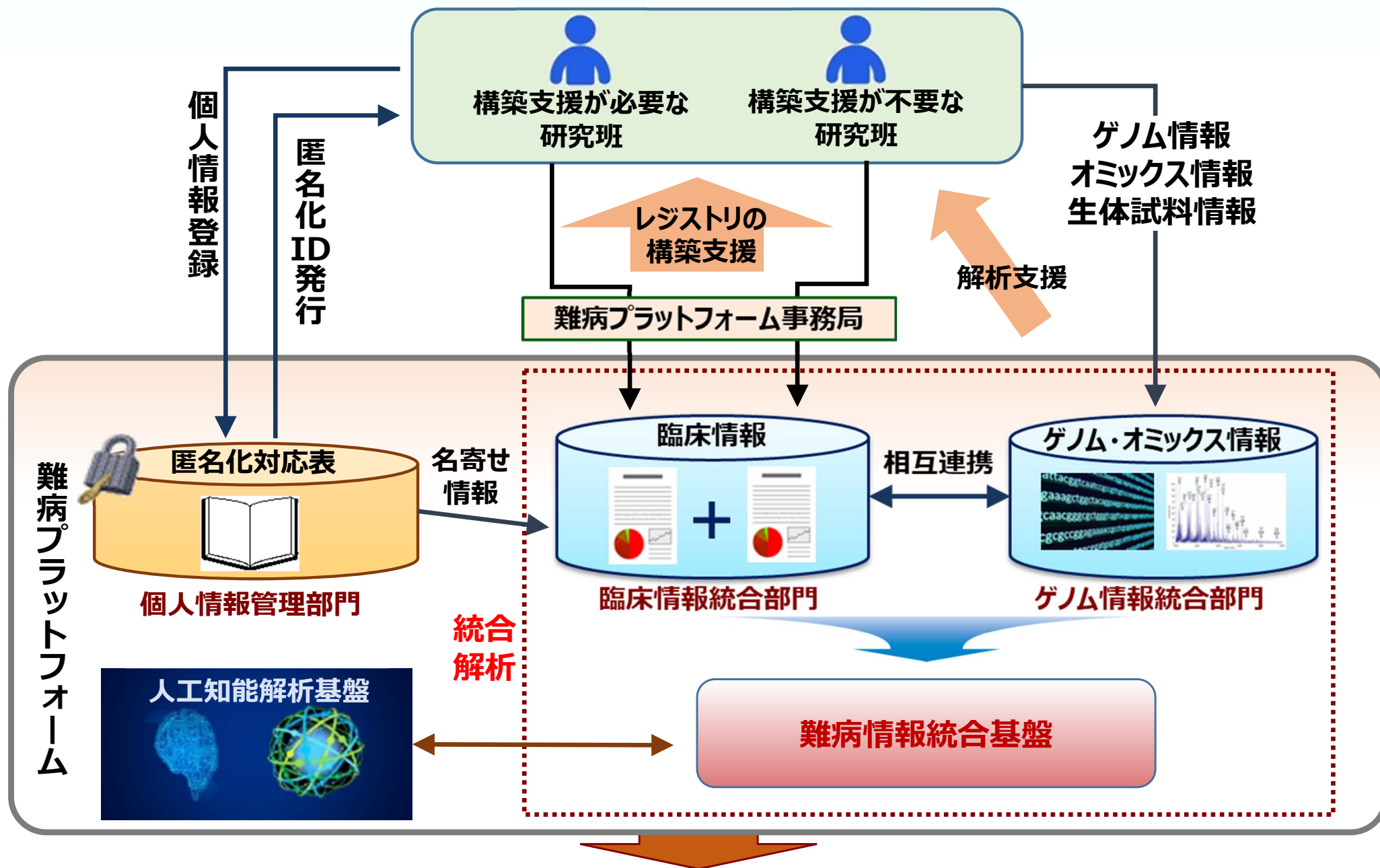


各疾患毎に連携すると
それぞれにコストや
手間がかかる

疾患領域ごとに統合しデータを共有
することで、さらに効率のよい運用や
データの活用ができる

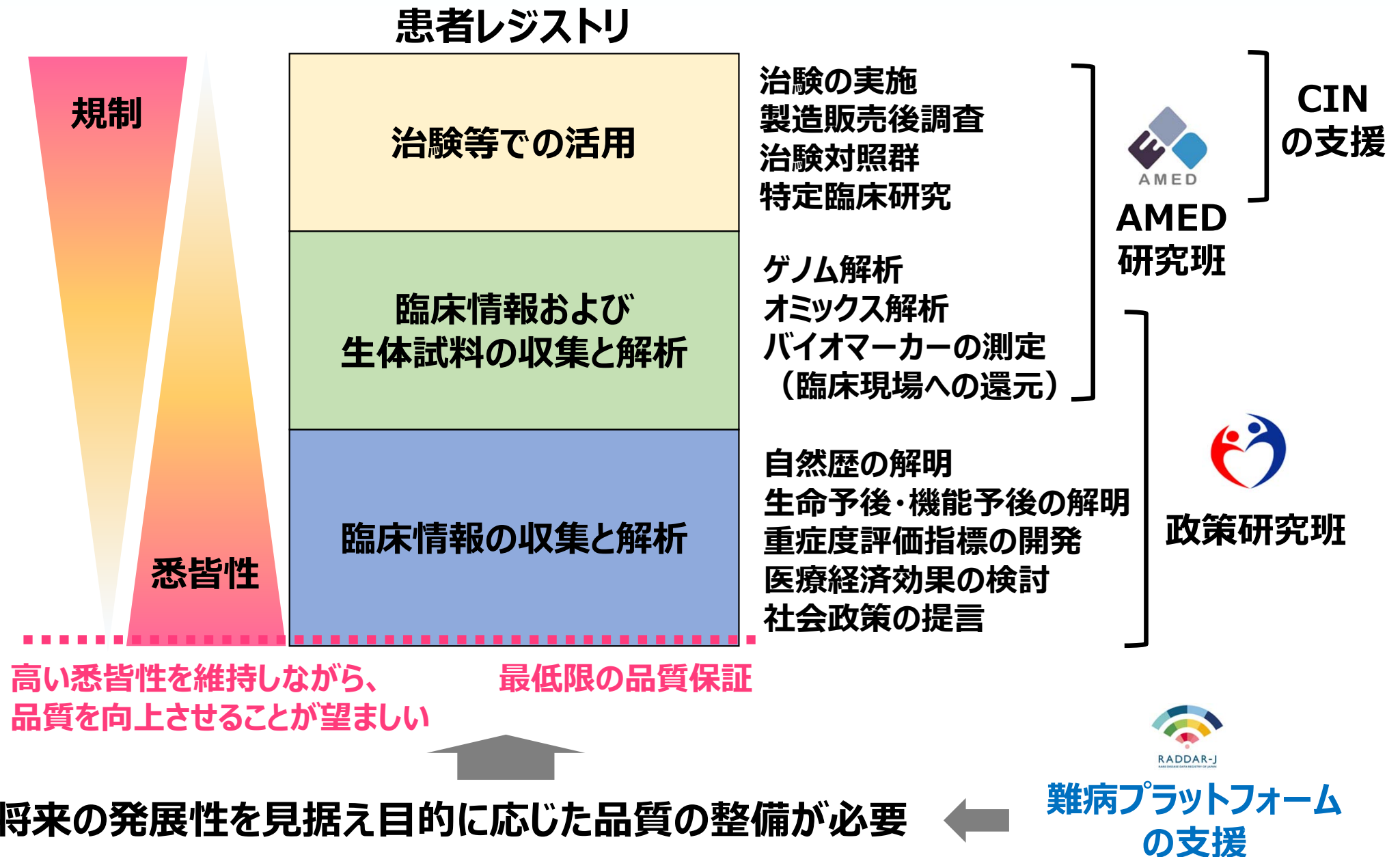
例：
HTLV-1キャリア ↔ HAM ↔ ATL

難病プラットフォームの全体構成



疾患横断的解析・データの二次利用・新規治療法開発・創薬

患者レジストリの品質向上への段階的アプローチ



統合解析を見据えた、共通データ収集項目の設定



難病プラットフォーム

GRDR, EUCERDに
おける標準的項目を参照



A. 標準項目

収集を必須とする項目

B. 準標準項目

収集を推奨する項目

C. 追加項目

疾患独自の項目

疾患
レジストリ

①

被登録者データ

z
y
x

疾患
レジストリ

②

被登録者データ

z
y
x

疾患
レジストリ

③

被登録者データ

z
y
x

...

-DB構造 → CRF化

-DB構造 → CRF化

-CRF → DB構造化

ポイント：データの構造化を意識！

標準項目



GRDR, EUCERDにおける標準的項目を参照

個人情報 : 被登録者氏名、住所、電話番号、Emailアドレス

管理情報 : 難病プラットフォームID、施設でのID、レジストリ登録日

同意関連 : 同意取得日、同意撤回日、アセントの有無、
代諾の場合の代諾者氏名・続柄、各同意書・撤回書のバージョン

背景情報 : 生年月日、登録時年齢、性別、人種 (Ethnicity) 、出生地

難病情報 : 難病診断名 (ICD-10&11, OMIM, Orpha, HPOコード)
難病発症年月、難病診断年月

中止 : 中止の有無、中止日、中止理由

調査情報 : 調査時期、調査実施日、調査可否、指定難病の認定状況、
生存確認、最終生存確認日、死亡日、死因 (ICD-10&11コード)

健康状態 : EQ-5D-5L

準標準項目



背景情報	: 最終学歴	GRDR, EUCERDにおける標準的項目を参照
既往歴	: 疾患名 (ICD-10&11コード)、入院の有無	
難病情報	: 臨床症状名 (HPOコード)、確定診断の状況、 診断までに受診した医療機関の件数、 <u>遺伝学的検査結果</u>	
生活状況	: <u>就労の有無</u> 、 <u>社会保障受給状況</u> 、同居人数・構成	
嗜好品	: 喫煙習慣、飲酒習慣	
家族歴、 妊娠・出産	: <u>家族歴</u> 、妊娠回数、出産回数	
合併症	: 疾患名 (ICD-10&11コード)、入院の有無	

【小児疾患を対象としたレジストリのみ】

両親情報	: 実母・実父氏名、住所、電話番号、Emailアドレス、生年月日、 本人出生時年齢、人種 (Ethnicity)、近親婚、妊娠回数、 出産回数、死産・流産回数
出生時情報	: 身長、体重、頭囲、妊娠期間、出生前異常、出生時異常、黄疸、 出生時医療介助
登録時情報	: 登録時年齢、身長、体重、知能指数

追加項目での推奨項目



疾患特異的重症度指標：**臨床試験のprimary endpoint候補**

治療情報：**薬剤名コード化 (WHO Drug Dictionary)**

有効性情報：**重症度指標の経時的なデータ収集により実現**

安全性情報：**コード化 (CTCAE v5.0)**

入院の有無

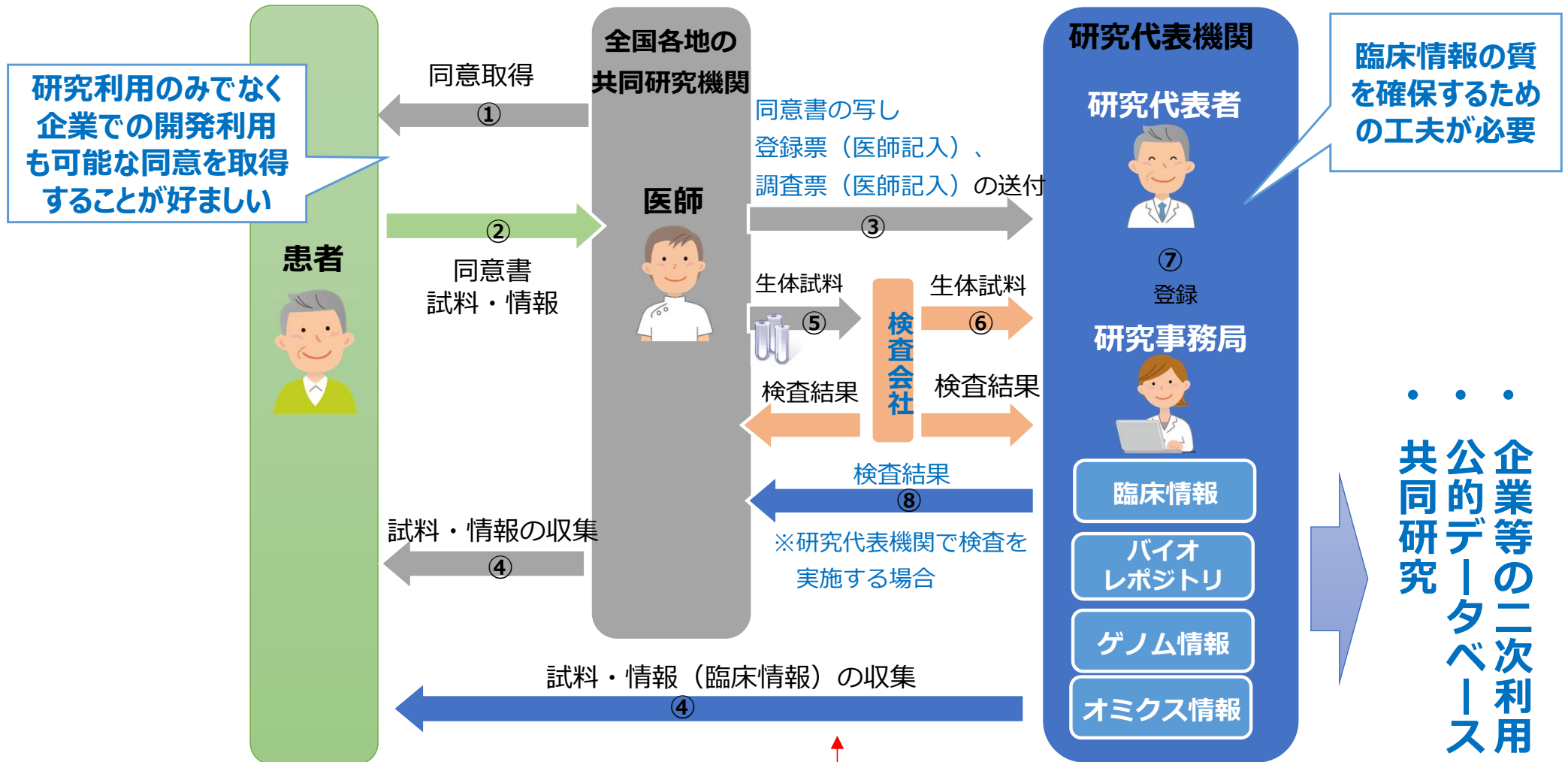
検査値：**バイオマーカー候補となるもの**

画像データ：**ファイル化して保管**

臨床調査個人票データ

患者レジストリでは患者へのre-contactを推奨

モデル（臨床情報・検体バンク・ゲノム&オミックス解析を可能とする患者レジストリ）



患者へのre-contactを可能とすることで、臨床情報の質量共に高め、また患者の追跡率を高くすることが可能

標準文書ひな形の整備

- | | | |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| ① 研究実施計画書（新規作成用） | 研究利用のみでなく
企業での開発・商業
目的での利用も可能 | 各Case対応 9種類 |
| ② 同意説明文書（新規作成用） | | 各Case対応 9種類 |
| ③ アセント文書 | | 各Case・年齢対応 27種類 |
| ④ 研究実施計画書（既存の計画書修正の手引き） | | 各Case対応 9種類 |
| ⑤ 同意説明文書（既存の計画書修正の手引き） | | 各Case対応 9種類 |
| ⑥ 情報公開文書（オプトアウト）の文例 | | |
| ⑦ データベース構造定義書 | | |
| ⑧ データ収集項目検討ガイダンス | | |
| ⑨ 症例報告書 | | |
| ⑩ 統計解析計画書 | | |
| ⑪ 帳票テンプレートの例示 | | |
| ⑫ 研究実施に係わる標準業務手順書 | | 各Case・機関対応 17種類 |
| ⑬ 研究関連文書の版数管理手順書 | | |
| ⑭ データマネジメント業務手順書 | | |
| ⑮ データ入力システム構築と管理の手順書 | | |
| ⑯ モニタリング及び監査手順書 | | |
| ⑰ 試料・情報の収集に係わる手順書 | | |
| ⑱ 聞き取り調査マニュアル | | |
| ⑲ EDCへのデータ入力マニュアル | | |
| ⑳ 個人情報の取り扱いに係わる手順書 | | |
| ㉑ データ提供手順書 | | |

適宜見直しを行い、改訂している
※各種標準文書は無償で提供

標準データ入力システムの提供（有償）



臨床情報入力画面

本

記入日 西暦 [2017] 年 [8] 月 [30] 日

患者識別番号	HAM-0001		
施設管理番号	20-001		
氏名	木村花子	フリガナ	キムラハコ
性別	<input checked="" type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性		
生年月日	<input type="radio"/> 明治 <input type="radio"/> 大正 <input type="radio"/> 昭和 <input type="radio"/> 平成 <input checked="" type="radio"/> 西暦 1980 年 10 月 20 日 36 歳		
現住所	〒		
送付先	上記現住所と資料等の送付先が異なる場合ご記入ください		
	〒	123-4567	東京都
連絡先(電話番号)	345-6789-1230		
FAX	345-6789-1235		
メールアドレス	abc@def.gh		

事務局管理画面

HAM - 疾患研究A

データ入力 03カルチェック 変更履歴 操作履歴

更新 検索 入力 参照 PDF出力 オプション 列選択

HAM - 疾患研究A ステータス ●未入力

症例番号	施設管理番号	氏名	施設	担当医	資格情報
A0001 HAM-0001	20-001	木村花子	仙台市立病院 総合内科	Dr.0001	2017/09/22 適格
A0002 HAM-0002	20-002	中川博史	仙台市立病院 総合内科	Dr.0002	2017/09/15 適格
A0003 HAM-0003	10-001	浅野夕子	京都第一総合病院 内科	Dr.0003	2017/09/22 適格
A0004 HAM-0004	30-001	有楽町京子	千葉総合第三病院 内科	Dr.0004	2017/09/15 適格
			京都第一総合病院 外科	Dr.0006	2017/09/20 不適格
			京都第一総合病院 外科	Dr.0006	2017/10/04 適格
		京花子			2017/10/12 一時保存
A0008 HAM-0011	aaa-001	丹澤和雅			2017/12/27 適格
A0009 HAM-0012	TEST-001	種立権	京都第一総合病院 内科	Dr.0002	2017/10/18 適格

データの構造化を意識！

出力形式：CDISC-CDASHに準拠

<特徴>

- ・ER/ES指针对応（CSV実施）
- ・EDCシステム対応（CDISC準拠）
- ・システム安全性基準
- ・監査証跡
- ・システム運用の標準手順書完備
- ・薬剤名、診断名、症状のコード化
- ・クライアント認証によるセキュリティ強化
- ・個人情報とは4分割後に各々を暗号化し保管

臨床情報やバイオバンクの管理、製造販売後調査や治験のEDCとしての活用など、研究内容に応じて対応。

また以下の文書を提供：

- ① データベース構造定義書
- ② データチェック仕様書
- ③ 症例報告書
- ④ データ入力システム構築と管理の手順書

難病に関する患者レジストリ情報の啓発促進

難病プラットフォームウェブサイト (<http://www.raddarj.org/>)



厚生労働省の「難治性疾患政策研究事業」

◆ 日本における約200の難病関連レジストリを検索可能

- レジストリ名称と対象疾患
- 研究班の名称
- 研究代表者の連絡先, etc……

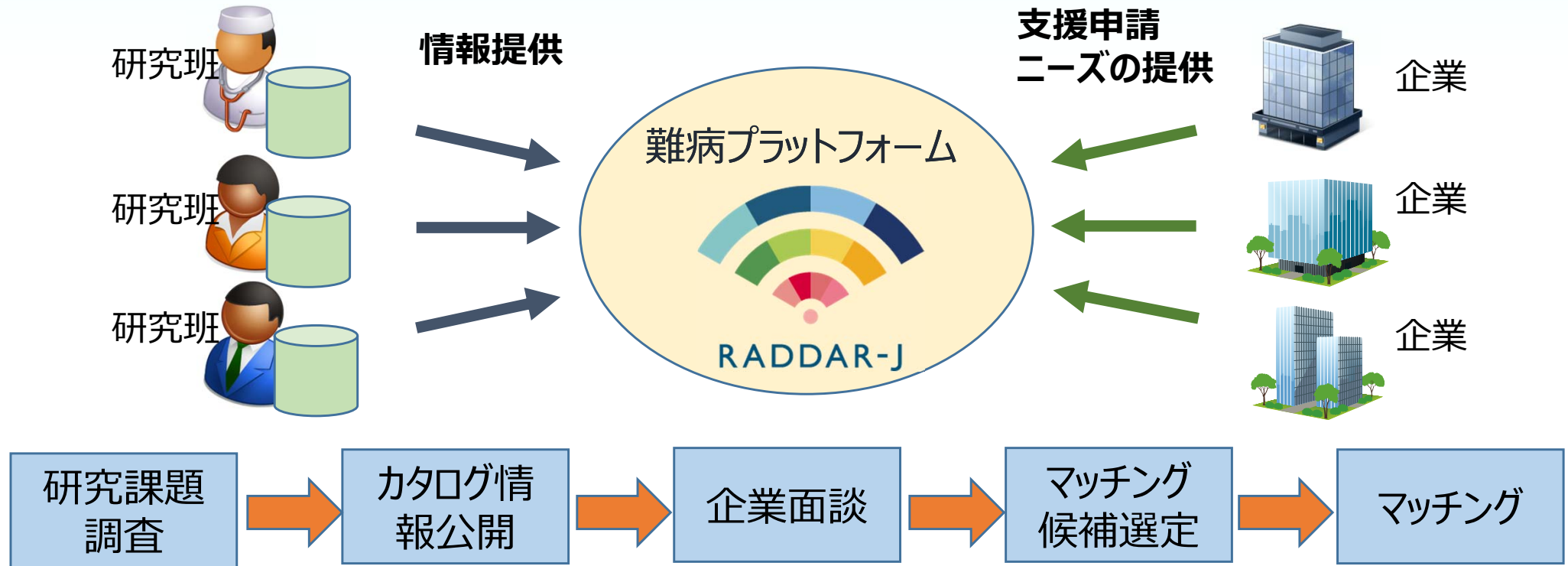
- 情報を毎年更新

周産期（産褥性）心筋症の、早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成	神谷千津子	PREACHER	周産期心筋症
Erdheim-Chester病に関する疫学調査	黒川峰夫	Erdheim-Chester病に関する疫学調査	Erdheim-Chester病
先天性GPI欠損症の症例登録システムの構築と実態調査及び早期診断法の確立	村上良子	先天性GPIアンカー欠損症(IGD)患者登録票	先天性グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）欠損症
循環器難病に随伴する後天性フォンウィルブランド症候群の診断基準・重症度分類の確立	堀内久徳	The AVeC Studyレジストリー	循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群



企業等と難病研究者を繋ぎ、創薬を加速

企業マッチング支援



➤ 早期フェーズ：

各難病研究班が保有する技術・シーズなどの実用化を促進するために、興味がある企業と研究班とをマッチングする

➤ 後期フェーズ：

各難病研究班が保有する患者レジストリの治験・製造販売後調査等への活用を促進するために、興味がある企業と研究班とをマッチングする

実績：早期フェーズ2件、後期フェーズ4件のマッチングを実現

難病プラットフォームとの連携

個別相談済み

185 / 338難病 (54.47%)

利用申し込み

145 / 338難病 (42.90%)

2023/4/10時点

レジストリデータの利活用

研究目的のデータ収集を利活用するための考え方

<1.研究目的>

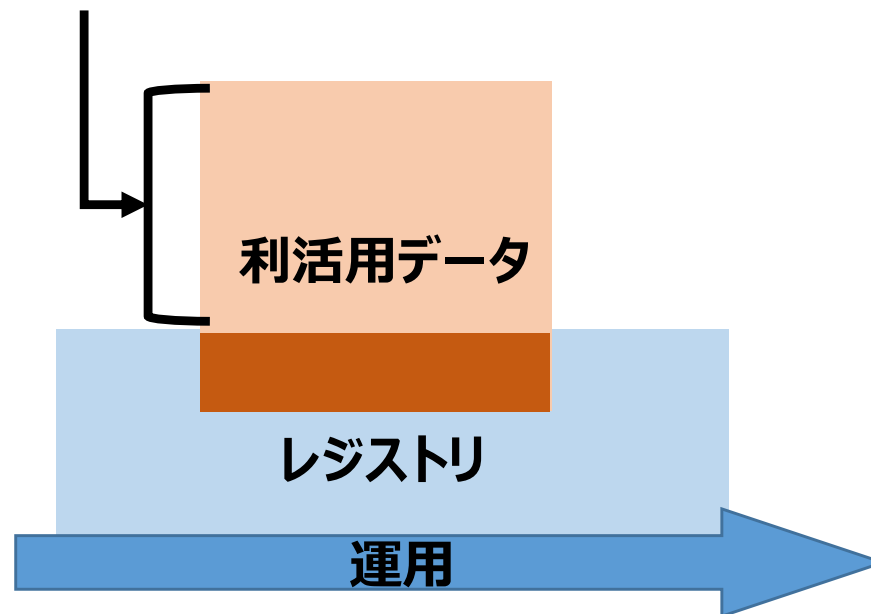


レジストリデータの利活用

研究目的のデータ収集を利活用するための考え方

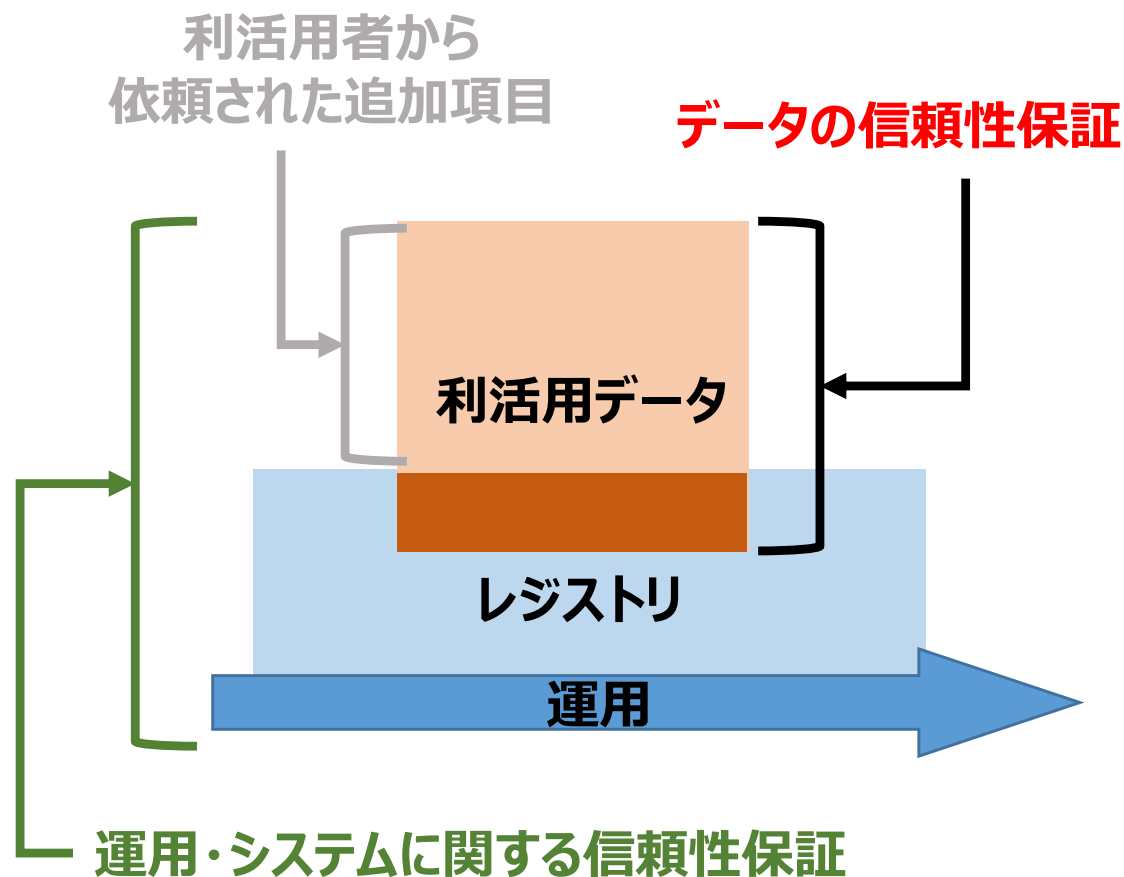
<2.利活用>

利活用者から
依頼された**追加項目**



レジストリデータの利活用

研究目的のデータ収集を利活用するための考え方



システムや運用方法については、レジストリ全体に係わる内容として信頼性保証に向けた対応が必要

手順書を整備し、手順に基づく運用を実施する

レジストリの活用及び信頼性担保に関する通知

令和3年3月23日：レジストリの信頼性に関する通知

申請者がレジストリ保有やDB事業者による品質管理等の実施状況を確認する際に留意すべき事項

- 1) 組織体制
- 2) 手順書に基づく運営・管理／実施記録の作成
 - ・コンピュータシステムの品質管理
 - ・データの品質管理
 - ・業務・システム全体の品質保証
 - ・データの抽出及びデータセットの作成
- 3) 個人情報の保護に関する配慮 等

レジストリ又はデータベースに係る業務手順書

業務手順書の分類は以下を参考にしてください。なお、手順書の名称にこだわる必要はありませんが、①～⑧の項目について、手順の概略と発生する書類をわかりやすく説明してください。

- ① コンピュータシステムの運用管理に関する手順
- ② 入力者（レジストリ）/利用者（DB）へのアカウント発行手順・教育手順
- ③ 医療機関におけるEDCの入力手順（レジストリの場合）
- ④ システムの品質管理手順
- ⑤ データ品質管理手順（モニタリングを実施している場合はその手順を含む）
- ⑥ データ品質管理手順のうち、レジストリ保有者又はDB事業者が実施するデータクリーニングやコーディング手順
- ⑦ 品質保証手順
- ⑧ その他（利活用者からの依頼に基づくデータ抽出・提供の手順、記録の保存に関する手順、個人情報の取扱い等）

- EDCの場合、①はEDCの名称、管理組織、責任者、管理者、EDCの利用実績、バックアップの実施手順及び実施状況、リカバリーの実施手順及び実施状況、バリデーション（UAT等）の実施状況、インシデント発生時の対応手順及び発生・対応状況、EDCシステムの監査証跡の保持状況について説明してください。
- ②については、以下の内容も説明してください。
 - ✓ 本レジストリの利用権限を有する者の職種とそれぞれの権限の一覧
 - ✓ 入力者への教育訓練をどのように行っているのか、教育訓練の記録をどのように保存しているのか
 - ✓ 医師以外の者がデータを入力している場合、データの信頼性がどのように担保されているのか
- ④については、EDCの場合と直接連携する場合で方法が異なると思われます。導入時、継続実施時の方法がわかるように説明してください。
- ⑥については、レジストリ保有者又はDB事業者の職員がデータ修正・削除等を行っている場合には、その方法、条件、規程及び記録の有無等を説明してください。

8

PMDAが求めるレジストリに係る業務手順書と 難病プラットフォーム標準文書の対応表



難病プラットフォーム 標準文書	① 研究実施計画書 (新規作成用)	② 同意説明文書 (新規作成用)	③ アセント文書	④ 研究実施計画書 (既存の計画書の修正の手引き)	⑤ 同意説明文書 (既存の説明文書の修正の手引き)	⑥ 情報公開文書 (オプトアウト) の文例	⑦ データヘルネス構造化定義書	⑧ データ収集項目の検討ガイダンス	⑨ 症例報告書	⑩ 統計解析計画書	⑪ 標準レポートの例示	⑫ 研究実施に係わる標準業務手順書	⑬ 研究関連文書の版数管理手順書	⑭ データマネジメント業務手順書	⑮ データセキュリティ仕様書	⑯ 標準データ入カシステム構築と管理の手順書	⑰ モニタリング及び監査手順書	⑱ 試験・情報 (臨床情報) の収集に係わる業務手順書	⑲ 試験・情報 (生体試料) の収集に係わる業務手順書	⑳ 試験・情報 (生体試料) の取り扱いに係わる業務手順書	㉑ 試験・情報 (臨床情報) の収集でニュアル	㉒ EDCへのデータ入カでニュアル	㉓ 個人情報の取り扱いに係わる手順書	㉔ データ提供の規定/手順書
PMDAが求める レジストリに係る業務手順書																								
① コンピュータシステムの運用管理に関する手順	●			●			●	●						●	●									
② 入力者 (レジストリ) /利用者 (DB) へのアカウント発行手順・教育手順																●							●	
③ 医療機関におけるEDCの入力手順 (レジストリの場合)																		●			●	●		
④ システムの品質管理手順								●						●	●									
⑤ データ品質管理手順 (モニタリングを実施している場合はその手順を含む)									●					●			●							
⑥ データ品質管理手順のうち、レジストリ保有者又はDB事業者が実施するデータクリーニングやコーディング手順														●	●			●			●	●		
⑦ 品質保証手順														●			●					●		
⑧ 利活用者からの依頼に基づくデータ抽出・提供の手順																							●	●
⑨ 記録の保存に関する手順												●	●											
⑩ 個人情報の取扱い																							●	

難病プラットフォームの確立によって



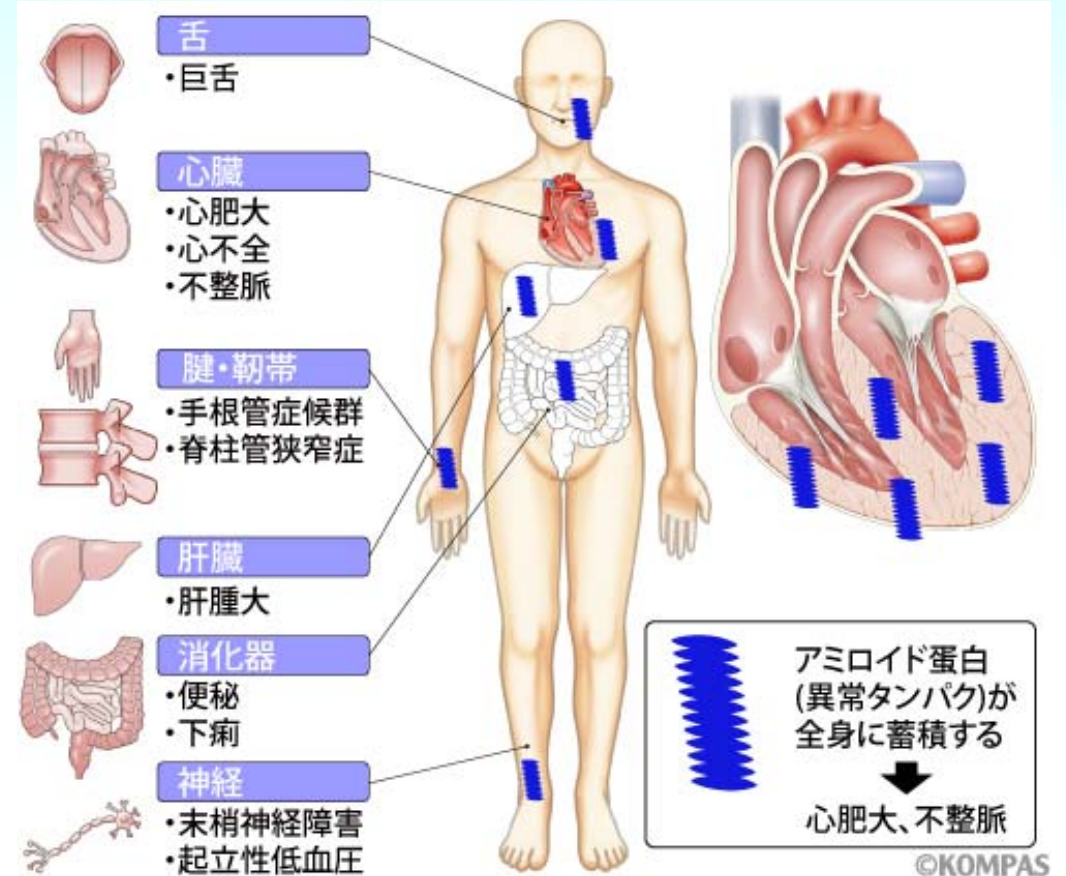
1. **難病研究全体のレベル向上に貢献**
2. 難病の臨床・生体試料・ゲノム&オミックス情報の統合を実現
3. **患者レジストリの構築支援**を通して、情報の品質向上を実現
4. **企業等がデータを開発にも活用できる仕組みを実現**
5. 難病研究班が利活用のための手順書を整備するために必要な
ひな型手順書を提供
6. 難病以外の領域への応用も可能で、医学研究の推進に貢献
7. 複数の難病研究班で**データ活用を推進**

事例と現状課題

アミロイドーシスについて

アミロイドと呼ばれるナイロンに似た線維状の異常蛋白質が全身の様々な臓器に沈着し、機能障害をおこす病気の総称。

複数の臓器にアミロイドが沈着する全身性のもの（全身性アミロイドーシス）と、ある臓器に限局してアミロイドが沈着する限局性のもの（限局性アミロイドーシス）に分けられる。



アミロイドーシスの症状

障害される臓器	症状
心筋細胞	心臓拡張障害（しんぞうかくちょうしょうがい）、収縮障害（しゅうしゅくしょうがい）、心不全（しんふぜん）
心臓刺激伝導系	房室ブロック（ぼうしつぷろっく）、不整脈（ふせいみやく）
消化器	繰り返す便秘と下痢
腱・靭帯	手根管症候群（しゅこんかんしょうこうぐん）、脊柱管狭窄症（せきちゅうかんきょうさくしょう）など
神経	末梢神経障害（まっしょうしんけいしょうがい）、起立性低血圧（きりつせいていけつあつ）
肝臓・脾臓	肝腫大（かんしゅだい）、脾腫（ひしゅ）

オールジャパンで行う 全身性アミロイドーシスコホート研究 (J-COSSA)

研究代表機関：福井大学

J-COSSA運営委員会

日本循環器学会/
ビンダケル全例登録
日本循環器学会
分科会事務局

■ビンダケル処方症例
全例登録研究

支援

J-COSSA
データベース

連携

データ共有
(制限共有、制限公開、非制限公開)

データ共有 (制限共有、制限公開)

公的DB



難病プラット
フォーム

連携

臨床情報
バイオレポジトリ情報
ゲノム情報

ATTRwt

事務局：
慶應義塾大学

■ゲノム研究※1



臨床情報
バイオレポジトリ情報

ATTRv

事務局：
熊本大学

共同
研究

臨床情報
バイオレポジトリ情報

臨床情報

AL

事務局：
名古屋市立大学

データ利活用

二次利用機関
国内外の大学の
研究機関や
商業利用も含む
企業等

※1 遺伝子情報に基づくトランスサイレチンアミロイドーシスの病態解明および個別化医療の実現を目的としたエビデンス創出研究 (AMED)

※2 トランスサイレチンアミロイドーシスの病態変化を評価する臨床スコアおよびサロゲートマーカーの研究 (AMED)

■サロゲートマーカー研究※2



ATTRv： 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス/家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)

ATTRwt： 野生型トランスサイレチンアミロイドーシス/老人性全身性アミロイドーシス (SSA)

AL： 免疫グロブリン性アミロイドーシス

難病プラットフォーム： 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 希少難治性疾患の研究及び医療の発展に資する情報基盤構築研究

現状課題

研究用のレジストリとして活用してきたが、企業との共同研究実施が進んできており、信頼性保証の観点から、手順書等の整備を始めている

整備内容	対応内容
入カマニュアル	レジストリとしての重要項目、臨床調査個人票との関連項目を整理して、入力内容を明確化
ユーザ教育およびそれに伴うユーザ管理の手順書	教育記録とユーザ発行、権限管理などを整理し、ユーザ管理に関する手順書の見直し
データマネジメント業務手順書	研究として行っているDM業務の明確化 (進捗管理、同意書管理)
データ入力の品質管理に関する手順書	研究として行っている品質管理、重要項目対応、クエリー発行、データ固定手順の整理

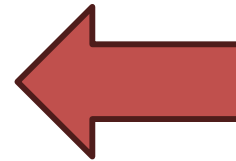
企業への期待

レジストリ保有者の苦慮している点

難病プラットフォームで、2023年8月に難病プラットフォームと連携している各研究班に運用に関するアンケートを実施。現状、レジストリで苦慮していることについてヒアリング。

苦慮している内容

- 各機関の倫理手続状況の管理に手間がかかる
- 臨床情報の収集が進まない
- 臨床情報の収集項目に入力漏れが多い
- 年次調査が実施されていない症例が多い
- 研究事務局の人員が不足している
- データ利用に関して企業からの問い合わせ対応に時間を要している
- 維持するための費用がかかる



標準化はできても、
レジストリの
運用事務局に
対するエフォートの不足

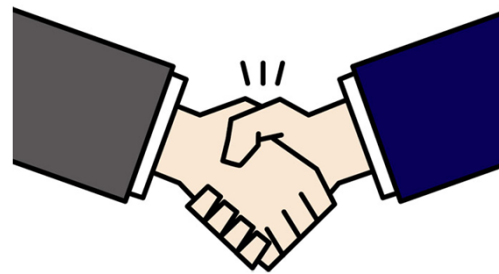
企業への期待

様々な難病研究班があるが、難病プラットフォームを利用している研究班の場合、基盤（書式、運用、システム）を利用しているケースがほとんどである。

被験者同意やデータの利活用などの基本的な基盤は整っている状況。

レジストリ活用研究からでもいいので、支援（連携）をまず進め、薬事利用に向けた対応を進めてほしい（Step by Stepによる対応）。

是非、製薬協などでユースケースを共有し研究班・企業で協業できるように活用してほしい。



Win-Win



ご静聴ありがとうございました



問い合わせ先：

聖マリアンナ医科大学 臨床研究データセンター 丹澤
ktanzawa@marianna-u.ac.jp

難病プラットフォーム事務局 info@raddarj.org
HP: <https://www.raddarj.org/>