



CIN 推進支援事業（産学官共同レジストリ利活用プロジェクト）
マッチングスキーム

アカデミア検討希望書集

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
創薬戦略部医薬品研究課

Ⅱ-1-01

アカデミア検討希望書【本文】

●記入可能な範囲内で、レジストリを用いた研究に関する提案について記入してください。

レジストリ名：	我が国の若年全身性エリテマトーデス患者の現状と妊娠転帰を含む長期・短期予後に関する 前向きコホート研究：Pleasure-J study
レジストリ概要 (疾患名、データ 数、経年数、登録 項目数・内容、検体 等試料の有無及び その保存状態、患 者情報の同意取得 状況等、クオリティ コントロール体制、 等)	<対象> 6-40 歳の診断後 1 年以内の全身性エリテマトーデス (SLE) 患者 <蓄積データ数> 17 例 (2018/4/25 現在) <レジストリ開始時期> 2017 年 11 月 <データ収集対象施設> リウマチ学会学会員が属する全施設 <収集システム> REDCAP (2018 年 10 月から予定：現在は紙運用) <登録情報> ・患者基礎情報：年齢、性別、身長、体重、喫煙、アルコール、併存疾患、月経状況、 Social economic status(居住状況、婚姻状況、最終学歴、就労、年収など) ・SLE 分類基準 (1997 年) の 11 項目の有無 ・臓器障害部位 (神経、肺、腎、漿膜、血球、消化器、関節、皮膚、その他) ・各種血液・尿検査 血算：WBC、Hb、血小板、WBC 分画 (好中球、リンパ球) 生化学検査：GOT、GPT、LDH、BUN、Cr、血糖、HbA1c、LDL-cho、HDL-cho、 中性脂肪 免疫学的検査：CRP、C3、C4、CH50、IgG、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、 抗 RNP 抗体、抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体、抗カルジオリピン IgG 抗体 抗カルジオリピンβ 2 GP1 抗体、ループスアンチコアグラント 尿検査：尿蛋白定性、尿潜血定性、尿中蛋白 (随時)、尿中 Cr (随時) 尿沈渣 (赤血球数、白血球数、円柱 (顆粒、赤血球)) ・腎生検：生検日、組織学的所見 ・治療：ステロイド (初期治療量、パルスの有無、ステロイド減量経過)、免疫抑制剤 (種類、投与経過)、血漿交換の有無 ・合併症治療薬：高血圧治療薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬、 骨粗鬆症治療薬、鎮痛薬、抗菌薬、抗血小板薬/抗凝固薬、消化性潰瘍剤 ・SLEDAI (診断時・追跡時)、PGA(診断時・追跡時)、SLICC-DI(診断時・追跡時) ・Patient Reported Outcome：包括的 QOL (SF12)、疾患特異的 QOL (Lupus PRO)、睡眠 (ピッツバーグ睡眠質問票)、 ストレス (JPSS)、身体活動 (IPAQ) ・予後：死亡、入院、合併症 (冠動脈疾患、感染症など) ・期間中妊娠した症例⇒妊娠サブコホートを構築 従来の項目に加えて妊娠中情報を収集 周産期情報：周産期・新生児学会 DB と突合 ・児の情報 (今後予定)

	<検体試料> 無 <患者情報の同意取得> 全例書面にて IC 取得 <クオリティコントロール体制> クエリを事務局から医師および患者に電話・メールに行っている <運営母体> 日本リウマチ学会膠原病妊娠登録小委員会
研究分類	☒ レジストリデータの統計解析結果や観察研究を契機とした開発の基礎研究の開始 ☒ 対照群・ヒストリカルデータとしての活用 ☒ データに紐付く生体試料等の活用 ☒ 製造販売後調査
研究提案の背景、目的	開始した Pleasure-J Study は、日本人での長期予後を多施設にて検討するレジストリ研究である。長期予後以外に妊娠に関連した予後の検討、児の予後、QOL 情報の蓄積などが特徴である。しかし、学会主導の研究であり、より意義のある、より質の高いレジストリとし、国際的な発信力を高める必要があると考える。現在の問題点として、①生体試料の取り扱いを予定していたが費用、人材の不足のため実施できていないこと、②データの質を担保するためのサンプリング Source Document Verification(SDV)を予定していたが人材の不足のため施行できていない、ことがある。
研究提案の概要、タイムライン (企業に提供可能なデータ・試料の情報も含む)	<研究提案の概要> ① <u>SLE フェノタイプとの遺伝子異常との関連の検討</u> SLE はヘテロな集団であり、その背景として DNA 多型、メチル化などの遺伝子異常が存在する可能性がある。今回は、次世代シーケンサーを利用し、リッチな臨床情報とリンクさせフェノタイプごとの遺伝子異常を検索し、結果を早期の治療選択、遺伝子治療などに活用、発展が期待できる。 ② <u>SDV によるデータの質の担保</u> 現時点、データの質は高いとは言えない。今後のレジストリは Registry-RCT やヒストリカルコホートとして用いることができる高い質が求められている。そのためには、SDV などの方法を用いたデータの質の担保が重要である。 <タイムライン> 2018 年 10 月：RedCap を利用して全施設での症例集積開始 2019 年 04 月：生体資料収集開始 2019 年 10 月：事務局立ち上げ、SDV 開始 <企業に提供可能なデータ> 原則、個人情報以外のすべての情報。 企業への情報提供についての患者同意は現時点とはとれておらず、今回のマッチング締結後に倫理申請修正し、新規に患者同意取得を行う予定である。
自由記載	日本リウマチ学会主導した疾患レジストリである。そのため、特定の地域に偏ったデータではなく、日本全体を集めることが可能であり、代表性のあるデータと考える。また SDV を実現させることにより、RCT に匹敵する Quality control となり、日本全体のさまざまなレジストリ研究のモデルになりうると考える。現時点は症例数は少ないが、2018.10 月の多施設でのデータ収集開始に伴い今後の大幅な増加が期待できる。

Ⅱ-1-02

アカデミア検討希望書【本文】

●記入可能な範囲内で、レジストリを用いた研究に関する提案について記入してください。

レジストリ名：	JCCG 小児固形腫瘍観察研究
レジストリ概要 (疾患名、データ数、経年数、登録項目数・内容、検体等試料の有無及びその保存状態、患者情報の同意取得状況等、クオリティコントロール体制、等)	概要：診断時年齢 30 歳未満の、造血器腫瘍を除くすべての新規発症および再発小児固形腫瘍患者を対象として、発症時に 1 次登録を行って匿名化したうえで病理・分子生物学的中央診断を実施し、2 次登録を行ってフォローアップすることによって発症時の状況や治療内容のほか、長期的な転帰や合併症についての臨床情報を収集している。2 次登録として臨床試験に登録された場合には、その情報も合わせて集積している。 データ数：累積登録例数は 1 次登録 3634 例、2 次登録 2465 例（2018 年 4 月 30 日現在） 経年数：2011 年 4 月に登録開始（現在 7 年経過） 登録項目：基礎疾患、原発部位、病期、治療内容、転帰（再発・増悪、死亡）、長期的合併症など。全疾患共通の 52 項目のほかに、疾患ごとに固有の項目がある（9～53、平均 27 項目）。 検体等試料：中央診断後の余剰検体を国立成育医療研究センターで保存。2017 年度末時点で凍結検体 302 など。 患者情報の同意取得：あり。なお一次登録例の約 95%で検体保存の同意が得られている。 クオリティコントロール体制：国立成育医療研究センター疾患登録管理室にデータセンターを置いて登録情報を中央管理している。重複症例のチェックや臨床情報提出の督促なども行っている。
研究分類	☒ レジストリデータの統計解析結果や観察研究を契機とした開発の基礎研究の開始 ☒ 対照群・ヒストリカルデータとしての活用 ☐ データに紐づく生体試料等の活用 ☒ 製造販売後調査 その他： 希少ながん種を対象とする治験の対象者のリクルート
研究提案の背景、目的	小児がんの予後は良好なものが多い一方で、再発・難治例の予後は今なお極めて不良であり、新規治療の開発は急務となっている。しかしながら、小児の固形腫瘍の新規発症は年間 1000 例程度であり、しかも 100 種類を超える多くの組織型が含まれているため、個々の疾患の罹患数はほとんどが年 100 例未満にすぎない。したがって、薬剤開発のための臨床試験に参加できる再発や難治群の症例数は少なく、第 III 相試験の実施は症例集積の点からみて困難である。一方、平成 27 年 9 月発出の「小児悪性腫瘍における抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイダンス」には、小児における抗悪性腫瘍薬の臨床評価について『疾患の希少性などの理由から、内部対照をおいた比較試験の実施が困難な場合には、試験の実施可能性を考慮した上で、疾患レジストリ、先行研究等のヒストリカルデータを参考と

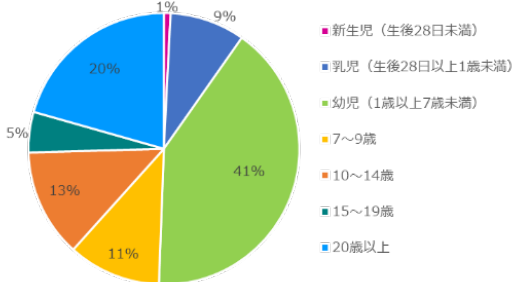
	した第Ⅱ相試験の実施を検討することは可能である。』と記載されており、これは希少な小児がんを対象とする薬剤開発において実地的な解決法と思われる。ただしこのような第Ⅱ相試験を実施するためには、治験対照群データとして利用可能な品質のヒストリカルデータを前向きに収集できる体制が必須となる。このような体制はまた、開発目的の臨床試験の対象者のリクルートや、対照群や製造販売後調査等にも利活用可能と考えられる。 本研究提案の目的は、アカデミアと開発企業がコンソーシアムを形成して小児固形腫瘍を対象とした高い品質の臨床データを収集する体制を構築することによって、小児がんにおける薬剤開発を活性化し、新規医薬品の早期実用化につなげることである。
研究提案の概要、タイムライン (企業に提供可能なデータ・試料の情報も含む)	開発予定の新規医薬品や製造販売後調査の候補薬剤の治験あるいはその前段階となる臨床試験、製造販売後調査などの計画に必要なデータをレジストリから抽出し、解析を行う体制を構築する。このために、開発企業のニーズを踏まえて適切な収集項目を決定したうえで、現行の小児固形腫瘍オンライン登録システムの改修を行い、レジストリデータを活用した企業との研究が実施できる体制を発足させる。本システムで登録された臨床情報(基礎疾患、原発部位、病期、治療内容、転帰、長期的合併症など)は、原則としてすべて企業に提供可能である(ただし下記2018年度の研究計画書改訂後に各施設の倫理委員会承認を得た後)。 2018年度: 開発企業と日本小児がん研究グループ(JCCG)固形腫瘍分科会との協議をふまえて、企業のニーズにも合致するように現行の登録項目に新規に追加する項目を決定する。これとあわせて、登録対象者から、現在は記載されていない企業への情報提供についてのインフォームドコンセント取得を含む本研究に対応した研究計画書の改訂を実施する。 2019年度: 前年度の結果に沿って現行のオンラインシステムを改良する。これと並行して、運用(データ収集とハンドリング、データの整合性確認、EDC研修)、安全管理(ユーザー管理およびセキュリティ、バックアップ/危機管理)などについて規定した標準業務手順書を作成する。またJCCG固形腫瘍観察研究参加施設において、改訂版の研究計画書の施設倫理委員会承認を取得する。 2020年度: 新規開発や製造販売後調査に必要なデータを収集・解析する体制を発足させる。
自由記載	小児固形腫瘍観察研究の実施主体はJCCG固形腫瘍分科会であり、本邦において小児固形腫瘍の診療を行っているほとんどの施設が参加している。小児がんについて本邦で最も精度が高い登録の一つと考えられる日本小児血液・がん学会の登録例数と比較すると、固形腫瘍については約85%の症例が登録されており、かつ同学会報告によりも詳細な臨床情報と継続的なフォローアップを行う体制が構築されている。 また、JCCGにおいて早期相試験推進委員会が設置され、早期治療開発への取り組みが始まっているほか、小児がん中央機関と15の小児がん拠点病院のネットワークで医師主導治験実施体制が構築されようとしている。将来的には、これらとの連携を行うことも可能と考えられる。

Ⅱ-1-03

アカデミア検討希望書【本文】

●記入可能な範囲内で、レジストリを用いた研究に関する提案について記入してください。

レジストリ名：	小児疾患登録システム（小児疾患レジストリ）
レジストリ概要 （疾患名、データ数、経年数、登録項目数・内容、検体等試料の有無及びその保存状態、患者情報の同意取得状況等、クオリティコントロール体制、等）	国立成育医療研究センターでは、平成 23 年度から小児医療施設等から医療情報（電子カルテ情報：病名情報、処方・注射情報、検体検査結果情報等）及び患者（代諾者を含める）がタブレット端末などで入力する問診情報を電子的に収集し、活用していくことを目的とした「小児医療情報収集システム」（以下、「本システム」という）を整備している。 ※平成 30 年度末時点で、本システム設置施設は、小児医療施設等 11 施設、クリニック 37 施設であり、医療情報を約 25 万人分、問診情報を約 3 万人分が蓄積されている。なお、本システム設置施設は、東北、関東、中部、関西、九州、沖縄地区であり、全国から網羅的に情報が収集されている。 本システムで扱う情報については、個人が識別できる情報（患者 ID 番号など）を匿名化（どの患者の情報であるか直ちに判別できないよう加工又は管理されている）して、医療情報データベースに格納している。また、情報の取扱いについては、設置施設でポスター掲示などにより情報公開することで医療情報の送信を拒否できる機会を保障するとともに問診情報入力の際に個別同意が取得できる仕組みとなっている。 また、本システムでは、不正データについてはコードマッピングされないことからデータベースに格納されても検索されない仕組みとなっており、検索データ品質を確保している。なお、現在は収集されたデータのクオリティコントロール（Data Validation）を実施している。
研究分類	☐ レジストリデータの統計解析結果や観察研究を契機とした開発の基礎研究の開始 ☒ 対照群・ヒストリカルデータとしての活用 ☐ データに紐づく生体試料等の活用 ☒ 製造販売後調査 その他： 小児での医療情報を活用した臨床開発（治験実施可能性調査、患者数調査及び安全対策など）への活用
研究提案の背景、目的	日本で汎用される医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていない「適応外使用」が全体の約 7 割を占めている。しかし、採算性の低い医薬品・医療機器は、企業も率先して開発せず、かつ日本は海外と比べ開発コストが高いことから、日本における小児開発は遅延するが多い。このため、治験・臨床研究及び安全対策（製造販売後調査も含む）を効率的に実施し、企業が早期かつ効率的に医薬品を創出しやすい環境を整備することが必要である。 本プロジェクトでは、本システムを小児領域における疾患登録システム（小児疾患レジストリ）として確立させていくための臨床的課題や企業側が提供を望むデータ種別などについて、当センター－企業－小児科関連学会と連携して検討することで整備・確立していく。 この小児疾患登録システム（小児疾患レジストリ）を活用した臨床開発支援体制も整備し、小児領域におけるオールジャパンでの効率化した臨床開発の環境整備を目指す。

研究提案の概要、タイムライン (企業に提供可能なデータ・試料の情報も含む)	本システムによって収集、蓄積された医療情報データベースを用いて、小児に対する医薬品の投与量、医薬品の投与方法、有害事象発現状況等の医薬品使用実態を調査・分析することができる。以下に現時点で備えている調査・分析機能ならびに提供サービスとその事例について記載する。 1. 調査・分析機能 ① 検索機能：期間、問診、病名、処方名、検査値を組み合わせて検索 ② 抽出機能：検索該当患者の全データを、XML 形式で抽出 ③ 変換機能：抽出したデータを解析可能な形式に変換 ④ 集計解析機能：「薬剤⇔有害事象」の関係性を評価・所定の形式のデータセットを動的ビジュアライゼーション BI ソフトウェアにて集計解析 ⑤ 出力機能：解析結果からレポートを出力 なお、①～③については、SAS と互換性のある「WPS」で実行、④⑤については、動的可視化 BI ソフトウェア「Spotfire」を用いて実行する。 2. 提供サービス ① 集計レポート 患者情報（受診日、性、年齢階層、施設区分等）、病名情報（診断日、ICD10 コード区分、レセプト病名等）、処方情報（処方日、YJ・HOT コード区分、一般名・商品名、用法・用量、剤形、投与期間等）、検体検査情報（検査日、JLAC10 コード区分、検査名、検査値、単位等） 例：年齢階層別患者割合（2016 年 4 月分データより）  <table border="1"> <caption>年齢階層別患者割合 (2016 年 4 月分データより)</caption> <thead> <tr> <th>年齢階層</th> <th>割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新生児 (生後28日未満)</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>乳児 (生後28日以上1歳未満)</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>幼児 (1歳以上7歳未満)</td> <td>41%</td> </tr> <tr> <td>7～9歳</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>10～14歳</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>15～19歳</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>20歳以上</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table> ② 調査・分析 特定の患者や病名、処方、検体検査に関するリサーチクエストに対する調査・分析結果を提供する。参考まで以下のような集計・解析を実施した。 ・処方件数の集計、処方件数 + 投与量に関する集計、病名に対する処方状況の集計、有害事象の発生状況など ※現在は、企業への情報提供について個別同意を取得していないが、今後は上述したように問診情報入力の際にその旨を明示したうえで同意を取得していく計画である。	年齢階層	割合	新生児 (生後28日未満)	1%	乳児 (生後28日以上1歳未満)	9%	幼児 (1歳以上7歳未満)	41%	7～9歳	11%	10～14歳	13%	15～19歳	5%	20歳以上	20%	その他	1%
年齢階層	割合																		
新生児 (生後28日未満)	1%																		
乳児 (生後28日以上1歳未満)	9%																		
幼児 (1歳以上7歳未満)	41%																		
7～9歳	11%																		
10～14歳	13%																		
15～19歳	5%																		
20歳以上	20%																		
その他	1%																		
自由記載	将来的には小児疾患登録システム（小児疾患レジストリ）から得られた情報を経時的に解析することによってその時代背景に応じた最適な治療を見いだすことが可能となり、個別化医療のさらなる推進へつながると考えている。																		

Ⅱ-1-04

アカデミア検討希望書【本文】

●記入可能な範囲内で、レジストリを用いた研究に関する提案について記入してください。

レジスリ名：	妊娠と薬情報センター相談症例データベース
レジストリ概要 (疾患名、データ数、経年数、登録項目数・内容、検体等試料の有無及びその保存状態、患者情報の同意取得状況等、クオリティコントロール体制、等)	＜対象＞ 妊娠と薬情報センターへ相談申し込みを行った女性 ＜蓄積データ数＞ 13,155 例（2018 年 5 月 9 日現在） ＜データ収集施設＞ 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター ＜情報収集方法＞ 妊娠前、妊娠中の情報に関して：相談申し込み時、患者に記載してもらう問診票 出産後の児の情報に関して：同意が得られた妊婦に対して送付する 1 ヶ月検診時の内容を記載してもらう妊娠転帰はがき ＜登録情報内容＞ ◆問診票から得られる情報 ・患者基本情報：年齢、妊娠状態、妊娠回数、出産回数、流産回数、中絶回数 ・今回の妊娠の状況（妊娠中の患者のみ）：最終月経開始日、分娩予定日、妊娠前の身長、体重、今回の妊娠計画性、葉酸摂取状況、葉酸摂取開始時期 ・嗜好品、環境影響：アルコール飲用習慣、アルコール飲用頻度、喫煙習慣、麻薬・覚醒剤・ドラッグ使用有無、有機溶剤使用有無、放射線使用有無 ・既往歴：悪性疾患有無、心臓血管系疾患有無、神経系疾患有無、精神系疾患有無、糖尿病有無、てんかん有無、血液系疾患有無、高血圧有無、腎臓疾患有無、甲状腺系疾患有無、その他疾患有無 ・妊娠歴：出産時年齢、転帰、妊娠週数、分娩方法、児の体重、性別、出生後の状態 ・本人の相談薬剤：商品名、一般名、使用開始日、使用中止日、薬剤 1 日量 ・パートナーの使用薬剤（すべての相談者から得てはいない、相談を希望した相談者のみの情報）：品名、一般名、使用開始日、使用中止日、薬剤 1 日量 ◆妊娠転帰はがきから得られる情報 ・妊娠転帰（出産、死産、流産、中絶） ・分娩方法 ・出産日 ・出産時母親年齢 ・出産時妊娠週数 ・児の性別、体重、身長、胸囲、頭囲 ・一ヶ月検診問題内容 ＜検体試料＞ 無 ＜患者情報の同意取得＞ 書面にて取得 ＜クオリティコントロール体制＞ 専属職員複数によるデータ管理

研究分類	☐ レジストリデータの統計解析結果や観察研究を契機とした開発の基礎研究の開始 ☒ 対照群・ヒストリカルデータとしての活用 ☐ データに紐付く生体試料等の活用 ☒ 製造販売後調査 その他：（記入下さい）
研究提案の背景、目的	妊娠中の薬剤使用に関する安全性についての臨床試験を行えないため、発売される段階では動物実験結果しかないことになる。動物実験の結果をヒトに外挿することは難しく、ヒトでの安全性は、あくまでもヒトでの使用経験に基づく評価を基に判断すべきである。この分野で最もエビデンスレベルが高いのは前向きに追跡し、対照との間に有意差がないことを証明した「前向きコホート」であるが、十分な症例数を対象とした前向きコホート研究があるのは一部の薬剤である。そのような状況にあっては、妊娠中と知らずに使用してしまった症例の集積だけでも重要な情報となる。相談事例を登録し、前向きに追跡することにより構築されたデータベースを用いた本研究の第一の目的は妊娠中の薬剤の安全性を示すことであるが、交絡因子として収集した情報は使用薬剤の内訳、サプリメントや嗜好品の使用状況など、生殖年齢女性の実態把握をすることも副次的な目的となる。
研究提案の概要、タイムライン (企業に提供可能なデータ・試料の情報も含む)	＜研究提案の概要＞ ① 妊娠中にある薬剤に曝露された母児の妊娠転帰の検討による安全性の評価 ② 妊娠を希望している女性が服用している薬剤の特性の把握 ③ 妊娠を希望している女性のサプリメント摂取状況などの把握 ④ 妊娠中に偶発的に使用する薬剤の特性の把握 ⑤ 既存のデータを用いる研究の他に、本システムを用いて特定薬剤を対象とした前向きコホート研究 ＜タイムライン＞ 2018 年 5 月 10 日現在、対象薬剤の抽出ならびに対照薬剤の抽出は可能である。ただし、企業に提供することについての倫理委員会の承認を受けるための時間（2ヶ月程度）が必要である。 ＜企業に提供可能なデータ＞ 本データベースの構築ならびにその研究利用について倫理委員会の承認を得ている。企業にデータを提供することについて倫理委員会で承認を受けた後は、原則として個人情報以外のすべての情報を提供することが可能である。
自由記載	当データベースは 1 例 1 例手作りで構築してきており、レセプトデータや MIDNET のようなビッグデータからは得ることのできない精緻なものとなっている。