

データベース構築・登録・解析

研究分担者 齋藤明子 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター  
臨床研究企画部 臨床疫学研究室 室長

研究要旨

希少疾患難治性てんかんにおいて、疾患登録レジストリ/データベースの構築は臨床研究立案に必要な基礎データが得られることより重要である。一方、他の分野で疾患登録レジストリ/データベースを運用している研究者らの多くがそのデータマネジメントとデータ解析における労力と品質確保の面について苦慮している。そこで、疾患登録レジストリ/データベースの既知の問題点を洗い出し、予め対策を講じることで、労力と品質の最適化を試みた。プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を元に研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとり、またデータ取得、データマネジメントに電子的データ収集(Electronic Data Capture, EDC)システムを導入し効率的に実施した。結果的に本研究は、疾患レジストリと前向き観察研究、横断研究の3研究から構成されるデザインとし、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画を立て、同時にスタートした。取得項目を解析に必要な必要最小限に抑えた結果、順調に症例集積とデータ回収に繋がられた。必要最小限のデータ収集後、不整合確認とクエリ発行によるデータクリーニングを行い、データ固定した。解析担当者に渡す前に行うデータセット整形の工程はデータ項目が制限されていたため、大幅に削減でき、結果としてデータは質を高く維持したまま迅速に解析担当者に渡すことができ、横断研究及び縦断研究の追跡1年間の解析結果確認を行った。データマネジメント計画に沿い業務を実施し、最終解析用の固定データを提出出来た。最終解析結果のレビューを行う予定である。

A. 研究目的

希少難治てんかんの病態解明を目的とした各種研究、新治療法開発を目的とした臨床研究及び疫学研究は、当該疾患領域の診療の質を向上させる上で必要不可欠である。この実現を目的として、希少難治てんかん研究グループが企画するレジストリ研究と2つの観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。すなわち、臨床研究より得られる結果の質を確保する為、中央データセンターとして、臨床研究の企画から、結果公表に至る一連の作業を監視し、正確な情報発信を速やかに行う事により、科学的エビデンスの創生に努め

ることが我々の使命である。特殊な実験的環境下で得られる臨床研究の成果をより広い患者集団へ適用することの妥当性評価を行うためには、臨床研究参加から漏れた患者・疾患情報の把握が必要であり、これをレジストリ研究で補うことが可能である。特殊な疾患群の長期予後把握の為にはコホート集団を定めたフォローアップの仕組みが必要になる。このような研究者側からの要望に併せた臨床研究支援基盤の確立と、その運用を通じて体制全体の有効性検討を行うことを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

1. 難治性てんかんという希少疾患領域の特殊性を考慮し、病態、発達・併存障害、治療反応、社会生活状態、及び予後に関する情報を得るという極めて広範囲にわたる研究目的を達成するための適切な試験デザインの検討を行う。

2. 試験デザインを実現するためのシステム構築と、当該システムを利用して質の高い臨床研究結果を得るためのデータマネジメント計画をたて、データマネジメント計画に添った運用を行い、科学的データの取得に関する有効性を評価する。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針に基づいて行われ、研究開始に先立ち、各施設の倫理審査委員会あるいはIRBより審査承認を得て行われる。登録に先立ち、被験者より(説明をした上での)文書による同意を得る。知的障害など同意能力がないと客観的に判断される場合、15歳未満の場合は代諾者(当該被験者の法定代理人等、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者)から同意を取得し、筆記困難な被験者については代筆者より署名を得る。

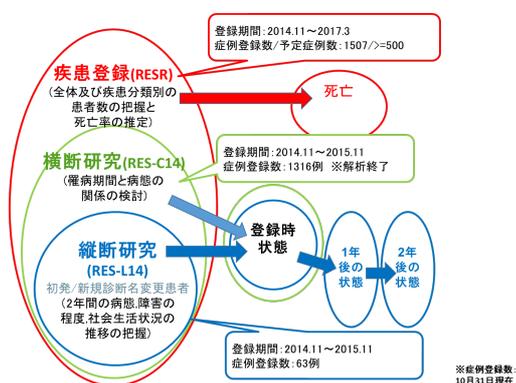
本研究では、通常診療で行われる検査に加え、定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないように配慮する。

## C. 研究結果

### 1. 適切な試験デザインの選択とシステム構築

本研究目的達成のために、広く疾患情報を収集する必要があり、単一の疾患登録レジストリ/データベース構築を検討していた。平成26年度中に、疾患登録レジストリ/データベースに関する既知の問題点の洗い出しを行い、検討の結果、単一のレジストリ/データベースを作成する計画を改め、疾患レジストリ、前向き観察研究、横断研究の3つに分離する形の研究デザインに決定した(図1)。

(図1. 目的と研究デザイン)

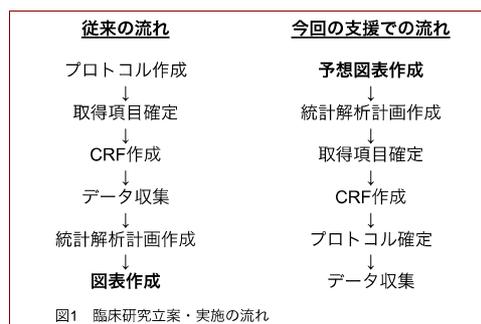


### 2. システム構築とデータマネジメント計画立案

データ取得、データマネジメントについて、労力と品質の最適化をはかるため、プロトコル作成時に論文完成時の予想図表を作成し、これを基に、研究者、生物統計家、データマネージャー、システムエンジニアが一同に介して議論を重ねる手法をとった。データ解析時に得られるであろう予想図表(Mockups)を研究者と共に作成し、これを実現するための統計解析計画(Statistical Analysis Plan, SAP)を作成した。SAPにより研究代表者の研究目的をより明確化し、そこから疾患レジストリ/データベースの構造決定、横断的臨床研究、縦断的臨床研究を分離、取得するデータ項目の確定を行った後、症例報告書(Case Report Form, CRF)作成、最後にプロトコルを確

定した(図1)。

(図1. 臨床研究立案・実施の流れ)



データ取得ならびにデータマネジメントには疾患登録と臨床研究を連動して運用できるEDCシステムとして当院データセンターで運用実績のあるPtoshを採用した。疾患レジストリ、複数の臨床研究において発番機能を利用可能であるEDC-Ptoshを利用することにより、3つの研究をリンクさせて同時にスタートさせる仕様を決定した。個人情報になり得る項目は疾患レジストリでのみ取得され、残る2つの臨床研究はレジストリで発番された登録番号にて全て管理可能とした。

### 3. データマネジメント計画の運用を通じた有効性検討

2014年5月頃より試験開始準備に取り組んだ後、2014年11月より登録を開始した。試験開始後は、下記の通り予定を上回る速度で疾患登録・症例登録が進み(表1)、データマネジメント計画に併せた実務遂行が出来た。具体的には、EDCに内蔵させたシステムを利用し、必要な調査票未提出症例に関する督促メール送信、不整合箇所を確認するためのクエリ発行、施設からの修正依頼への対応としてのデータクリーニングを行った。

CRFでの取得項目は、一般的に臨床研究の収集項目と中央モニタリング用項目に大別出来る。本研究では、前者に力点を置き、後者を

徹底的に排除するCRF設計を採用していた。つまり解析用収集項目に注力した設計としたため、参加施設の負担は軽減され、データ収集が速やかに遂行出来た。更に、収集されたデータは、データマネージャーにより解析用データセットに整形する作業工程を計画に含めているが、収集項目が解析項目に極力限定されていたことから、データセット整形にかかる工程数を通常より少なくすることができ、解析担当者への速やかなデータ提出に繋げることが可能であった。

表1. 試験進捗

試験名	IRB 承認施設数	症例数
疾患登録(RESR)	31	1605 (予定>=500)
横断研究(RES-C14)	29	1316 <sup>*1</sup>
縦断研究(RES-L14)	29	63 <sup>*2</sup>

\*1. 期間外登録4例を削除。

\*2. 誤登録2例を削除。

疾患登録(RESR)の第1回解析用データ及び横断研究(RES-C14)の最終解析用データはいずれも、2015年11月30日までの登録例を対象としており、2016年2月までにデータクリーニングを行い統計解析責任者へデータ提出した。RESRに関しては、第2回解析用データ(2016年11月30日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2017年1月に統計解析責任者にデータを提出した。

縦断研究(RES-L14)に関しては、追跡調査を行った後、第1回中間解析用データを2016年9月に、第2回中間解析用データを2017年1月にそれぞれ統計解析責任者にデータ提出した。統計解析責任者より提出された解析結果について、症例数、イベント数などをそれぞれ確認した。

### D. 考察

難治希少てんかんレジストリ構築支援経験を通して、疾患登録レジストリ/データベース構築を行いたいという研究者の要望には、

- ・全体像把握を目的とした、継続的な疫学的研究「疾患登録レジストリ(RESR)」
- ・特定コホートの経時的変化の観察を目的とした「前向き観察研究(RES-L14)」
- ・現時点での疾患の全体像把握を目的とした「横断研究(RES-C14)」

の3点が含まれていることが分かった。

Mockupsを基にSAPを作成し、CRF構築を行ってからプロトコルを確定するという方式を採用することにより、必要な評価項目を効率的かつ取り漏らしなく収集することが可能であった。本試験においても症例集積が予定を大幅に上回る順調なもので、取得データを絞り込むことによる実施効率向上につながったと考えられた。

CRF取得項目を解析に必要な項目に限りなく近づけた設計としたため、参加施設からのデータ収集も迅速に遂行でき、収集されたデータを解析用データセットに整形する作業の効率化がはかれ、統計解析責任者への提出が速やかに実施出来たと考えられる。データマネージャーによるデータ整形の工程数を減らせたことで質確保についても有効であった可能性がある。

## E. 結論

希少難治性てんかんに対する、疾患レジストリと2つの観察研究(横断研究、縦断研究)として実施した。適切なデザインの選択と、これを実現するためのシステム構築、データマネジメント計画の立案により、高品質かつ効率的な研究遂行に繋げることができた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) 齋藤俊樹、嘉田晃子、伊藤典子、齋藤明子、井上有史、堀部敬三. 最適化した疾患登録レジストリ・疾患データベース構築の取り組み. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2015; 43 suppl 1: s58 - 65.

(2) 伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、齋藤明子、堀部敬三. データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語Rの研修プログラムの構築. Jpn Pharmacol Ther 2016: 44 suppl 2: s155-60

### 2. 学会発表

(1) Akiko M. Saito. Pharmacovigilance and SAE reporting in JPLSG clinical trials. 27th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Athens, Greece, April 23, 2016.

(2) 齋藤明子. エビデンス創出を目的とした臨床試験基盤整備. 日本臨床試験学会第7回学術集会総会, 名古屋, 2016年3月11日.

(3) 齋藤明子. 臨床研究と規制: 臨床試験における品質保証及び品質管理について. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会, 神戸, 2016年7月29日.

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし