

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

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
臨床研究企画管理部 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を想定した予想図表を作成し、これをもとに研究者、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(RESR)と縦断研究(RES-L)、横断研究(RES-C)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項目から逆算して定めた結果、必要最小限に抑えることができ、順調な症例集積とデータ回収に繋がった。データ収集後は、不整合を確認したクエリ発行によりデータクリーニングを行い、固定データを用いた年次報告を行っている。解析責任者に送付する解析用データセットの整形に関しても、その作業工程を効率化し、質を維持したまま迅速な集計解析に繋がった。H28年度にRES-C及びRES-Lの追跡1年目の中間解析結果確認を行った。H29年度も、引き続きデータマネジメント計画に沿いRESRとRES-Lのデータマネジメント業務を実施し、RES-Lの追跡2年目の最終解析用の固定データを提出し、最終解析結果のレビューを行った。加えて、RES-C終了に伴い、RESRの調査項目にRES-Cの詳細取得項目を見直して統合追加し、長期的に詳細なレジストリ情報が集約できるようプロトコル改訂を行った。更にRESRを基に、R元年度中に新規研究（病理研究RES-P17、死因研究J-RESG-COD）が立案、開始され、データ管理支援を行ってきた。病理研究RES-P17に関しては、症例リクルート上の問題もあり、RES-Rに組み込む形でR2年度中にRESRのプロトコル改訂対応を行った。遺伝子検査項目の追加と研究期間延長に関するプロトコル改訂をあわせて行った。また、J-RESG-CODについても症例リクルート上の問題があり、症例数を見直して下方修正すると共に、登録期間を延長するプロトコル改訂を行った。R3、4年度も引き続きデータマネジメント計画に沿いRESRとJ-RESG-CODのデータマネジメント業務を実施し、RES-Rの年次解析用の固定データを提出し、解析結果のレビューを行った。

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を含む観察研究の質管理担当部門として、研究協力を行う。具体的には、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により、臨床研究より得られる結果の質を確保する。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って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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づき、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。

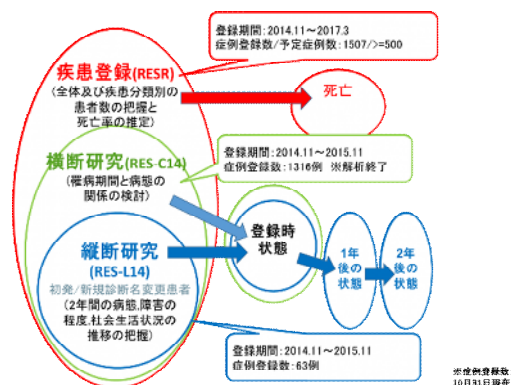
本研究では、通常診療で行われる検査に加え、定期的にてんかん発作の状況や日常生活の満足度に関するアンケートや聞き取り調査、及び発達と行動の評価を行う。被験者への身体的危険、心理的に有害な影響はなく、被験者や家族のプライバシーには十分配慮し、個人情報や調査結果の漏洩等、調査に伴う不利益が生じないよう配慮する。

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)

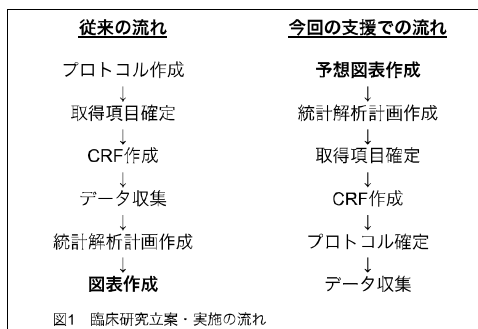


2. システム構築とデータマネジメント計画立案

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 2)。

(図 2. 臨床研究立案・実施の流れ)



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。

(表 1. 2023 年 3 月 15 日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
疾患登録 (RESR)	29 施設 39 診療科	3815 (予定 4000)

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。

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、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。第 3 回解析用データ (2017 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、2018年3月に統計解析責任者にデータを提出した。第4回解析(2018年11月30日までの登録例)、第5回解析(2019年11月30日までの登録例)、第6回解析(2020年11月30日までの登録例)、第7回解析(2021年11月30日までの登録例)を行い、今回第8回解析(2022年8月31日までの登録例)について、データクリーニングを行い、2022年10月に統計解析責任者にデータを提出し、同年11月に統計解析責任者より以下の解析結果が示され、内容をレビューした。

解析結果概要：解析対象者数は疾患登録3525症例であった。疾患登録において、発症時年齢は中央値2歳(範囲：0~89歳)で、1歳未満が1239症例(35.2%)であった。症候群別の人数について、その他の焦点てんかんが1574症例(44.7%)と最多で、次にWest症候群(點頭てんかん)が518症例(14.7%)、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかんが241人(6.8%)、その他の全般てんかんが174症例(4.9%)、Lennox-Gastaut症候群140人(4.0%)であった。てんかんの原因疾患は、皮質発達異常による奇形が422症例(12.0%)であったが、分類にあてはまらないものや不明が1931症例(54.8%)と多かった。35症例の死亡報告があった。検査実施奨励中、遺伝子異常や染色体異常が認められた症例は、各々398/743症例、197/628症例に認められた。

研究の実施経過：RES-Rについて、2022年8月末までのデータについて、解析用データセットの作成と解析を行った。

4. 本研究を基とした研究開発

本研究の疾患登録の情報などを基に以下の研究を支援した。

- (1) てんかんの死因に関する横断調査 (JRESG-COD, 死因研究) [研究代表：東北大学・神

一敬先生]

わが国におけるてんかん患者の死因を調査し、sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) の発生割合を明らかにすること、およびSUDEPに至った患者の臨床的特徴および死亡状況を明らかにすることを目的とする横断研究であり、死亡確認された症例を登録する。

(表2. 2023年3月15日現在までの試験進捗)

試験名	IRB 承認施設数	症例登録数
てんかんの死因に関する横断調査 (J-RESG-COD)	12(予定32)	91 (目標120例)

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こたえるため、

- ・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)」

という3つの研究に分け、それぞれの研究で明らかにしたい点について予想図表案として可視化し、SAPを作成してからCRF構築を行い、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。

本研究は、この研究を基に新たな研究の立案に繋がり、またそこから得られた知見や社会的事情を踏まえてRES-Rに統合する形で発展的変化が行われてきた。レジストリデータの有益な利用につながり、当該疾患領域のエビデンス構築につながる効果的な体制となっている。

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)として実施した研究について、以降の研究進捗や知見に基づいてデザインを改変し継続している。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。さらに、当該システムを利用した新たな研究開発に繋がり、有効活用されている。

G. 研究発表 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし