

シンポジウム2 ●多施設レジストリーデータとベイズ統計

希少疾患レジストリーを用いた臨床研究デザイン

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター生物統計研究室

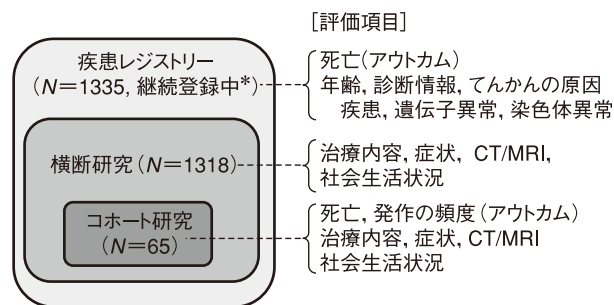
嘉田 晃子

はじめに

希少疾患領域では、患者数が少ないために十分な比較参照群を設定するのが困難であること、治療法が標準化されていないことなどから、他の疾患に比べ臨床研究が進みにくい。そのなかで、効率的な治療法開発が望まれている。そのための方法として、疾患レジストリーを活用することや、日本のみならず多地域で試験を実施する国際共同研究がある。今回は疾患レジストリーの活用について2つの事例を紹介し、研究デザイン上の工夫や考慮することを述べる。

1 希少難治性てんかんの研究デザイン

希少難治性てんかんは、24からなる疾患群であり、23の原因疾患がある。多くが乳幼児・小児期にてんかん性脳症をきたし重篤な発達障害をきたす。患者数は10万人あたり4人程度といわれているが、全体像はまだ明確ではない。そこで、難治性疾患等政策研究事業「希少難治性てんかんのレジストリー構築による総合的研究」(研究代表者:国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 井上有史先生)がスタートした(希少てんかん症候群登録システム RES-R: <http://www.res-r.com/>)。計画の当初にこの研究で明らかにしたいことは、希少難治性てんかんの患者数と地理的分布、現時点の病気の全体像、病気の原因の究明、病態、障害の程度、社会生活状況、治療状況、これらがどのように変化していくか、患者やその家族がどのような医療・福祉ケアを必要と



* 2015年11月までのデータ状況

図1 研究デザイン1

しているか、と多様であった。発症時期がさまざまな患者にたくさんの項目を毎年調査するのは効率的ではないため、次のように目的とデザインを整理した。研究目的は、①全体および疾患分類別の患者数の把握と死亡率の推定、②わが国における希少難治性てんかん患者の病態の現状把握、③2年間の病態、障害の程度、社会生活状況の推移の把握、の3つとした。それぞれに対応するように、疾患レジストリー、横断研究、前向きコホート研究(縦断研究)の組み合わせのデザインとした(図1)。

その後、希少難治性てんかんのひとつである限局性皮質異形成(focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy: FCD)に対して、治療法の開発計画が始まった。FCDは、難治性てんかんの外科切除病変の特異的な病理像から疾患単位として確立し、2015年7月に指定難病を受けた。発作は難治で、現状では外科手術中心である。FCDの原因が脳組織における

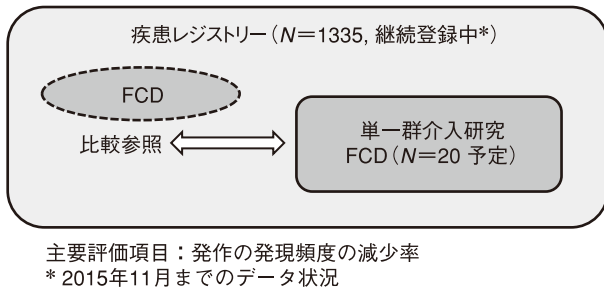


図2 研究デザイン2

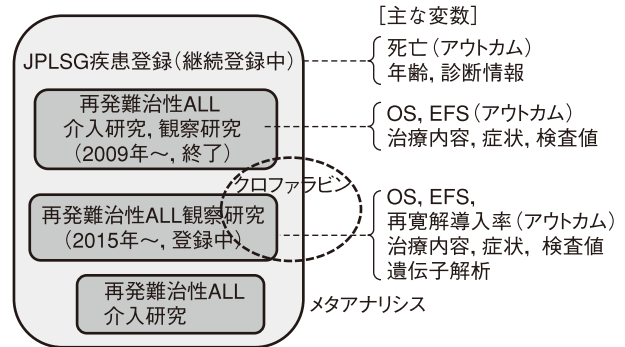


図3 研究デザイン3

mTOR 遺伝子の体細胞モザイク変異であることを昭和大学の加藤光広先生の研究グループが発見し、mTOR 阻害薬の治療開発のための臨床試験を計画している。この試験は単一群の介入研究であり、疾患レジストリーのデータを参照する予定である (図2)。

2 小児難治性急性リンパ性白血病の研究デザイン

小児の再発、難治性急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) は、再発後の予後が不良であり、治療法の開発が望まれている。発症数は年間 50～100 例と少ない。そこで、小児血液疾患登録、および日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) 疾患登録を利用したデザインを進めている。

すでに終了した研究として、第一再発小児 ALL に対するリスク別に設定した臨床研究がある。これは、2009 年から 2015 年に実施され、次の 2 つの研究から構成される。①non-T 中間リスク群に対する微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) による治療層別化の検証を目的とする多施設共同第Ⅱ相臨床試験であり、症例数は 69 例 (UMIN000002026)、②治療実態と予後の実像の把握を目的とする観察研究であり、症例数は 88 例 (UMIN000002025)。

現在実施中の研究は、再発および寛解導入不能小児 ALL に対する前方視的観察研究、再発および寛解導入不能小児 ALL 試料を用いた基礎研究である。目的はバイオバンク化と、薬剤別の有効性の把握である。2015 年から登録を開始し、目標症例数は 70 例である (UMIN000019878)。さらに、薬剤の適応拡大を検討中であり、単一群の介入研究で疾患登録の部分集団を比較参照群として利用する計画案であ

る。

また、2013 年から開始されたクロファラビンの使用成績調査と有効性の評価を目的としたメタアナリシスを予定している。メタアナリシス上の問題点は、①研究の実施時期のずれ、②曝露である薬剤使用状況がもれなく収集できているか、③アウトカムの情報が存在し同じように評価されているか、④治療状況・治療環境が同じか、⑤対象集団や結果に影響する因子の分布は同じか、などである。これらの研究間の関係を図3に示した。

3 疾患レジストリーとの組み合わせ

疾患レジストリーには、予後調査を伴う場合と伴わない場合がある。それらに組み合わせるものとして介入研究、コホート研究、横断研究、メタアナリシスなどがある。予後調査を伴う疾患レジストリーにコホート研究を組み合わせる場合、被験者背景情報を用いてバイアスを減らす工夫として、傾向スコアによる調整 (propensity score calibration)、多重代入法、ベイズ流の感度解析 (異なる集団における未測定変数の分布を事前分布に用いて、未測定変数の結果への影響を調べる) などの解析方法がある。予後を伴わない疾患レジストリーにコホート研究を組み合わせる場合、患者背景情報を用いてコホート研究の因果関係を疾患レジストリーに拡張することが考えられる。

また、疾患レジストリーと介入研究を組み合わせる場合、疾患レジストリーで対象者を把握した後に適格基準を満たす人を介入研究に登録したり、疾患レジストリーでの結果を比較参照群にしたり、解析モデルの事前分布として利用したりすることが考え

られる。

これらの方法を用いる場合には、異なる研究を合わせることになるために、研究デザインにおいて、①疾患レジストリーは継続させるためにできるだけシンプルにすること、②疾患レジストリー内の研究デザインも目的に合わせてシンプルにすること、③研究を組み合わせる場合にはさまざまなバイアスに注意すること、すなわち、各研究の実施時期、対象集団、変数の定義、重要な変数の取得有無

などを十分吟味して評価可能かを検討すること、などを考慮する必要がある。

おわりに

疾患レジストリーを利用した2つの具体例を示した。今後、それぞれの疾患の特徴、治療環境、治療薬の開発環境等を考慮し、効率的なデザインが望まれる。

一般社団法人日本臨床試験学会の皆様へ

臨床研究保険はカイトーにお任せください

※再生医療等臨床研究保険、医師主導治験保険も取り扱っております。

臨床研究保険は、ご研究に伴い研究対象者に生じうる健康被害について、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が求める「補償措置」をカバーする保険商品です。

カイトーのサービス

- ①. 一度のご依頼で、臨床研究保険の引受保険会社3社すべてに保険引受条件&保険料の相見積りを依頼します。
- ②. ご研究の内容によっては、保険会社に対して補償条件の修正を交渉します（免責事由の削除、被保険者の追加など）。
- ③. 引受保険会社の相見積もり結果を比較し、ベストな契約条件で保険契約の手配を行います。
- ④. 研究計画書や説明・同意文書へ記載すべき「健康被害が生じた場合の補償」文言についてアドバイスします。
- ⑤. 見積依頼をいただいた先生を直接ご訪問し、保険内容の説明、見積結果のご報告および補償文言のアドバイス等を行います。
- ⑥. ご要望に応じ臨床研究保険の研修講師を派遣します。



お問い合わせ先

損害保険
生命保険

KAITO

日本臨床試験学会 法人賛助会員
株式会社カイトー 臨床研究保険営業部
〒160-0023 東京都新宿区西新宿7-2-6 西新宿K-1ビル 8階
TEL:03-3369-8811 FAX: 03-3369-3120 <http://www.kaito.co.jp>
E-Mail: rinsyokenkyu@kaito.co.jp

株式会社カイトーは、1973年創業の損害保険・生命保険の代理店です。11の学会・医会様を窓口とした団体勤務医師賠償責任保険を取り扱っており、約37,000名のドクターの皆様にご加入いただいております。