

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）周産期・小児領域における高品質臨床研究推進のための臨床研究コンソーシアム
（英語）A clinical research consortium to promote high-quality clinical researches
in Japanese perinatal and pediatric fields.

研究開発実施期間：平成31年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）小林 徹
（英語）Tohru Kobayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立研究開発法人国立成育医療研究センター・臨床研究センター データサイエンス部門・部門長
（英語）Head, Department of Data Science, Center for Clinical Research,
National Center for Child Health and Development.

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

小児周産期関連学会を中心とした大規模多施設共同臨床研究を実施するための臨床研究推進体制を整備するため、小児周産期関連学会、国立成育医療研究センター等が共同で「周産期・小児臨床研究コンソーシアム」を結成し、下記課題を実施することによって大規模臨床研究推進体制を構築し、運用した。

1. 生殖・周産期・小児期に関わるリンケージデータベースの構築
2. 介入すべき臨床課題の抽出と費用対効果分析
3. 研究実施支援体制整備ならびに研究支援
4. 学会等を中心とした臨床研究教育体制の整備と運用
5. 各種手続き、事務局機能を含む運営体制構築ならびに運用

1. 生殖・周産期・小児期に関わるリンケージデータベースの構築

疾患レジストリにDPC情報を連結するための作業フローやマスターキーを用いたデータ連結方法について検討を重ね、多機関のDPC情報を新たに作成した統合アプリケーションを用いて個人識別可能情報を仮名加工情報に変換して研究機関からデータセンターに提出し、データセンター内で仮名加工情報に基づき個人を統合して解析を可能とする技術的基盤を確立できた。既存データベースを運用する関係団体（日本産婦人科学会、日本受精着床学会、日本周産期・新生児医学会、新生児臨床研究ネットワーク）および研究班関係者と、本リンケージ研究で得られた成果に基づきリンケージデータベースの連結率を向上するための方針および具体的なリンケージデータベースの運用方法（管理組織、データ維持方法、データ利用方法、データ公開範囲等）についての協議を継続し、参加施設内での運用方法を確立し実運用を開始した。

疾患レジストリとDPC情報を連結する抽出プログラムのパイロット研究を継続し、①同一施設内を受診した同一患者のDPC情報を診療録番号等をKey identifierとして周産期登録と連結②異なる病院を受診した同一患者のDPC情報を仮名加工された氏名や保険情報等の一致を用いることによって周産期登録とDPC情報を連結し解析した。周産期登録では正確な母児連結に基づく詳細かつより正確な集計表の作成や曝露とアウトカムの因果解析が可能であることを明らかにした。低出生体重児レジストリではDPC情報より詳細な薬剤・処置実施情報を用いることでレジストリ情報のみでは解析不能な詳細な因果関係を解析する事が可能であることを明らかにした。また、医療の質のベンチマークを医療機関毎に提示することによって診療ガイドライン治療遵守状況が把握でき、医療の質が向上する可能性があることを明らかにした。先天性横隔膜ヘルニアレジストリでは、同一施設内で入院・外来診療情報をより長期間追跡可能であることを明らかにした。川崎病全国調査では診断関連情報および冠動脈病変を除いてDPC情報から川崎病全国調査と同等以上の臨床情報を抽出可能であることを明らかにした。胎児心臓病レジストリ（日本胎児心臓病学会）、小児期発症心疾患全数調査（日本小児循環器学会）と連携し、リンケージデータベースを次年度以降に運用開始するための学会内議論、研究計画書作成等の研究開始準備を実施した。

日本産科婦人科学会の周産期登録と日本産科婦人科学会の生殖補助医療に関する諸登録について、母児基礎情報の類似度に基づき確率的に個人で連結し、研究者がより効率的に利用できるようコードブックを作成した。分析結果ら、生殖補助医療登録単独よりも、生殖補助医療登録＋周産期登録データを用いた解析がより正確にアウトカムを把握できることを明らかにした。

2. 介入すべき臨床課題の抽出と費用対効果分析

小児疾患について 0-18 歳の各年齢における疾患診断件数のトレンドとピーク年齢に基づくグルーピングをおこない、乳児期に単峰性ピークを有しその後ゆるやかに頻度が減少する疾患グループ（感染症、皮膚疾患、呼吸器疾患など）、乳児期と学童期・思春期に 2 峰性のピークを有する疾患グループ（悪性新生物、血液・免疫疾患など）、学童期に単峰性ピークを有する疾患グループ（循環器、筋骨格疾患）、学童期や思春期にかけて鋭い単峰性ピークを示す疾患（精神および行動、神経系、腎尿路生殖器疾患）などに分類され、英文誌に公表した。小児における DALY の推計においては、疾患毎の詳細な Disability weight が不足しているため正確な評価が困難であること、「移動の程度」「身の回りの管理」など、発達段階にある乳幼児や小児の状態の評価が困難な項目が存在すること等の限界が確認できた。

周産期の疾患の状況について、保険者 ID 数や出生数は減少傾向にあるものの、診療報酬総額や診断件数は増加していることが明らかとなった。年代別では診断件数、診療報酬額ともに 10 代がやや高く、40 代前半に急増し、40 代後半は突出して高くなった。診断件数、診療報酬額からみると、「切迫流産」、「切迫早産」、「妊娠中の性器感染症」、「既往手術による子宮瘢痕による母体ケア」が優先的に対応が必要な課題だと考えられた。観察期間が児の出生までと理論的に有症状期間が短い周産期領域においては、その計算式の特長（ $DALY = (死亡数 \times 平均余命) + (障害の発生数 \times Disability\ weight \times 障害のある期間)$ ）から DALY が極めて低くなる事を明らかにした。

3. 研究実施支援体制整備ならびに研究支援

国立成育医療研究センターが整備した ARO 機能をさらに強化し、周産期小児領域における臨床研究を推進した。5 年間で AMED 採択 10 課題、日本周産期・新生児医学会が支援する 4 課題に対してプロトコル作成支援、説明同意文書作成支援、データマネジメント、モニタリング、生物統計、調整事務局等それぞれの研究の進捗状況に適した伴走支援をおこない、うち 1 課題（症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究）は薬事承認を取得した。周産期・小児領域の研究者が利用可能な臨床研究のプロトコルや同意説明文書等のテンプレートを作成し、ホームページ上で公知し周産期・小児領域の研究者が利用できる体制を構築した。日本周産期新生児医学会がおこなっているシーズ発掘に協力し、臨床試験・観察研究企画に関する助言をおこなった。

4. 学会等を中心とした臨床研究教育体制の整備と運用

日本周産期・新生児医学会、日本小児科学会をはじめとした周産期小児系学会と連携し、臨床研究教育関連セッションを計 10 回、生物統計ハンズオンセミナーを計 10 回、研究企画ワークショップを計 2 回、文献検索ハンズオンセミナーを計 2 回実施した。セミナー等で作成した資料の一部は e-Learning コンテンツとして再整備し、日本周産期・新生児医学会 Web site および国立成育医療研究センター（周産期・小児臨床研究コンソーシアム）Web Site にて無制限公開した。学術集会と連動し、臨床研究無料相談ブースを開設し、84 件の臨床研究相談に対して助言した。AMED 生物統計家育成事業と連携し 2 名の若手生物統計家の On the Job Training を実施した。

5. 各種手続き、事務局機能を含む運営体制構築ならびに運用

日本周産期・新生児医学会と連携し、国立成育医療研究センターを臨床研究推進基盤とする体制にて、周産期・小児臨床研究コンソーシアムを立ち上げ、各種研究事業を実施した。AMED より本研究班に提供された研究開発費に加え、受託研究契約規程に則り個別研究支援に対して受託研究契約を締結することで研究者より支援対価を徴収する制度を確立し、臨床研究推進基盤を強化した。これからの活動を通じて、国立成育医療研究センターとして疾患領域型臨床研究中核病院申請を念頭に引き続き臨床研究支援体制を強化するとともに、成育

疾患・保健領域における政策提言基盤となる成育こどもシンクタンクにより情報発信体制を確立した。

2. 顕著な成果

(1) 研究者保有レジストリ情報と DPC・レセプト情報の非確率的連結技術の確立

概要：(200 字程度) レジストリ保有者および医療機関が保有する医科レセプト・DPC 情報に含まれる個人識別可能情報を適切な処理により連結・仮名加工した上で暗号化出力可能なアプリケーションを開発した。この技術によって臨床医でも DPC データ・医科レセプトデータを対象となる患者のみ医療機関で抽出してデータセンターにて統合解析可能となった。

(2) 本邦の周産期・小児領域における疾病負荷の可視化

概要：本邦の周産期・小児領域における疾病負荷を National Database から得た臨床情報に基づき可視化した。小児領域においては年齢階級別の負荷が大きな疾病を明らかにし、各疾病領域における負荷の年齢毎の推移パターンを分類することができた。周産期領域においては年齢階級別の疾病負荷を同様に明らかとし、優先して介入すべき疾病を明らかにした。

(3) 周産期・小児系学会横断的な臨床試験推進体制の確立

概要：(200 字程度) 国立成育医療研究センター臨床研究センターにおける、周産期・小児領域の臨床研究推進体制を周産期・小児領域の関連学会と連携して強化することで、シーズ発掘や臨床研究の実施支援を含めた複数領域における多くの研究課題を複数同時にかつ有効に支援可能な体制を構築できた。

(英文)

In order to establish a robust clinical research promotion system for large-scale multi-center collaborative clinical research primarily involving pediatric perinatal societies, a consortium named "Perinatal and Pediatric Clinical Research Consortium" was formed in collaboration with organizations such as pediatric perinatal societies and the National Center for Child Health and Development.

1. Establishment of a Linkage Database for Reproductive, Perinatal, and Pediatric Phases:

- A technical foundation was established to link disease registries with Diagnosis Procedure Combination (DPC) information using master keys and pseudonymized personal data. Various related societies and stakeholders discussed strategies and operational methods to improve the linkage database, resulting in practical implementation within participating facilities.
- Pilot studies continued, demonstrating that detailed and accurate causality analysis between exposures and outcomes was possible by linking perinatal registries with DPC information. The potential to enhance medical quality by benchmarking across institutions was also highlighted.

2. Extraction of Clinical Problems and Cost-Effectiveness Analysis:

- Diseases were grouped based on diagnosis trends and peak ages among 0-18 years old, revealing different patterns such as single peaks in infancy or dual peaks in infancy and school-age.
- For perinatal diseases, while birth and insurance ID numbers decreased, diagnosis counts and total medical fees increased, particularly among teenagers and those in their early 40s. Specific clinical issues like "threatened abortion" and "infections during pregnancy" were identified as priorities.

3. Support for Clinical Research:

- Strengthening the ARO functions at the National Center for Child Health and Development promoted clinical research in perinatal and pediatric fields, supporting multiple research projects over five years, one of which achieved drug approval. Protocol templates and consent documents were made available online for researchers.

4. Education and Training System for Clinical Research:

- Collaborating with societies like the Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine, educational sessions, hands-on seminars, and workshops were conducted. E-learning materials were made publicly available, and a clinical research consultation booth provided advice on many research projects.

5. Establishment and Operation of an Administrative System:

- In collaboration with the Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine, a clinical research promotion system was established. At the National Center for Child Health and Development, a contract-based support system was established to strengthen the research infrastructure. The National Center for Child Health and Development aims to apply as a core hospital for clinical research in this disease area, continuing to reinforce the clinical research support system and policy advocacy.

Through these initiatives, the consortium successfully established and operationalized a large-scale clinical research promotion system, facilitating significant advancements in pediatric and perinatal clinical research.