

氏名	わだ しんすけ 和田 信介
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	博士甲 第 号
学位授与の日付	令和6年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	緑内障患者のレジストリ品質管理システム構築および視覚関連 QOL 評価に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 漆原 尚巳（博士（社会健康医学）） （副査）教授 大谷 壽一（博士（薬学）） 教授 堀 里子（博士（薬学））
慶應義塾大学学位規程第 11 条に基づく審査委員会実施日： 令和 6 年 2 月 9 日	

論文内容の要旨

本研究では、日常診療下において収集される緑内障患者の診療データと生活の質（Quality of life: QOL）を評価することを目的として、研究 1「緑内障患者の疾患レジストリの品質管理システム構築に関する研究」および研究 2「緑内障患者における視覚関連 QOL 評価に関する研究」が行われた。

研究 1：緑内障患者の疾患レジストリの品質管理システム構築に関する研究

1. 研究の背景および目的

疾患レジストリは、疾患の自然歴および Patient journey に関するデータを収集・保管する研究ツールであり、近年、規制当局の意思決定に用いられている。リアルワールドデータ（RWD）を含む臨床研究の目的に応じた（fit-for-purpose）データ品質や規制上の意思決定における RWD の利用方針が世界中で議論され、ICH ガイドラインでは薬事利用におけるデータ品質の確保の重要性を示している。これまでの製造販売承認申請を目的とする疾患レジストリの使用は、希少疾病用医薬品に限られているが、緑内障のような common disease においても、新薬の臨床開発において長期にわたる臨床データや患者報告アウトカム（PRO）データを収集し、評価することの重要性が現在認識されている。本研究では、緑内障患者を対象とした疾患レジストリにおいて薬事申請に適した品質のデータを収集するための品質管理システムを構築・実装することが目的であった。

2. 結果と考察・展望

【結果】緑内障レジストリの品質管理システムが東北大学医学部眼科と慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座との共同研究で構築された。組織体制では、システムオー

ナーがプロジェクト全体を監督し、研究責任者が品質管理を担当し、その傘下にデータ入力者、画像データ管理者、文書管理者、モニター、データマネジメント（DM）担当者、CSV 担当者、監査者が設置された。Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) および Good Automated Manufacturing Practice version 5 (GAMP5) のガイダンスを参考に、疾患レジストリが適切に運用されるよう合計 15 個の SOP が作成された。Electronic data capture (EDC) ベンダーに対するシステム監査後、研究実施計画書で規定したデータ項目がユーザー要求仕様に設定され、それに基づき機能仕様が決定されて EDC が構成設定され、機能テストとユーザー受け入れテストを行う 5 つのステップ (V-model) で EDC システムが構築・検証された。リスク評価と管理にリスクベースドアプローチが適用され、インフォームドコンセント、適格性評価、重要な眼科検査（眼圧、視野、視力、光干渉断層計）を、緑内障レジストリの目標を達成するための Critical to quality (CTQ) 要因として決定された。CTQ 要因に影響を与える 22 個のリスク項目が特定され、重大性、発生確率、検出可能性に基づきリスクスコアが算出され、リスク項目が高リスク（2 項目）、中リスク（13 項目）、低リスク（7 項目）に分類された。リスク管理としてリスクベースドモニタリング、研究スタッフのトレーニングが行われた。緑内障レジストリの品質管理システムは、FDA ガイダンス：Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices で推奨された 16 項目のうち 15 項目、EMA ディスカッションペーパー：Use of patient disease registries for regulatory purposes—methodological and operational considerations で推奨された 27 項目のうち 22 項目、IMDRF テクニカルドキュメント：Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making で推奨された 15 項目のうち 10 項目、MHLW 課長通知「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」で推奨された 13 項目のうち 10 項目を満たした。非該当の推奨事項を除外すると、2 つの推奨事項を除き、全て満たしていた。非対応であった項目は「用語のコーディング」および「透明性の確保に関する対策」であった。

【考察】本研究では、薬事規制レベルのデータ品質の確保を目的とし、緑内障のレジストリの品質管理システムの構築と関連ガイドラインへの準拠の評価が行われた。学術機関間の共同研究に基づき研究組織が設立された。学術機関間の協力の利点は、各組織内で利用可能な専門知識とスキルを相互に補完できることである。また、SOP 体系を事前に整備しておくことは、疾患レジストリのより良好なガバナンスを確立し、優れた品質管理を実装するために重要であるが、現時点では疾患レジストリ運用に特化した SOP のリストを提供する公式のガイダンスはない。本研究では AHRQ および GAMP5 のガイダンスを参考に、疾患レジストリの品質管理システムを構築および運用するための

SOP が作成された。本研究の成果は、規制当局への提出を目的とした疾患レジストリの運用に必要な SOP の参照として役立つ可能性がある。

緑内障レジストリは、2 つの推奨事項は対応していなかったものの、関連ガイドラインの品質に関する推奨事項のほとんどに対応していた。当該レジストリが非対応であった「用語のコーディング」について、当該レジストリで登録される眼科検査の種類は事前規定され、眼科検査の結果をコーディングする必要がなかったことを踏まえ、DM システムに自動コーディング機能が搭載されなかった。今後、当該レジストリの薬事利用が具体化されたときに、合併症や薬剤のコーディングが行われる予定である。当該レジストリが非対応であった「透明性確保の対応（レジストリの目的、資金等の公開）」について、当該レジストリでは、ガイドラインで推奨されている「当該レジストリ専用の Web サイト」がないため未対応と評価されたが、UMIN-CTR で研究概要や資金提供の有無が情報公開され、研究実施計画書にレジストリの情報開示および公開方法を規定することで部分的にガイドラインの推奨事項に対応していた。

本研究は薬事規制レベルのデータ品質を確保することを目的に、学術機関が主導して構築した初めての緑内障レジストリである。すべての手順は事前に文書化され、当該レジストリの構築と運用が標準化された。レジストリの品質は、目標である「薬事規制上の利用に適したデータ品質レベルを確保する」を達成するように設計された。本研究は、薬事規制レベルの品質の疾患レジストリの設計と構築の参考事例として役立つと考えられ、当該レジストリのデータは新規治療薬の開発で薬事利用されることが期待される。

研究 2：緑内障患者における視覚関連 QOL 評価に関する研究

1. 研究の背景および目的

緑内障による視機能の障害の進行により、Quality of vision (QOV) と QOL が低下することが知られており、緑内障治療の目的の 1 つに QOL の改善が挙げられている。視覚関連 QOL の測定尺度として The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) が用いられている。視野や視力、年齢や性別などが VFQ-25 で測定した緑内障患者の QOL に影響する報告があるが、先行研究では両眼データの相関により生じる回帰分析でのバイアスの課題が対処されていない。QOL 評価指標の VFQ-25 は個体毎に得られるデータであり、一方で視野などの眼科検査は単眼毎に得られるデータである。右眼と左眼の視野は相関し統合されて個体の QOL に影響を及ぼすと考えられるため、右眼と左眼の視野を独立した説明変数とする回帰モデルは、多重共線性を招き、回帰モデルの解釈性が困難になる可能性がある。視覚関連 QOL への視機能の影響をよ

り適切に評価するためには、両眼の相関を考慮した解析手法が必要である。
本研究の目的は、緑内障レジストリから得られた VFQ-25 を含むデータを用いて、両眼の相関を適切に考慮した解析モデルを適用し、日本人緑内障患者における視覚関連 QOL に影響を与える因子を調査することであった。

2. 結果と考察・展望

【結果】研究 1 で構築した緑内障レジストリの登録患者 206 例のうち 186 例が研究 2 の解析対象集団であった。解析対象集団は約 51%が女性、年齢は約 57 歳、緑内障罹病期間は約 7.8 年、緑内障治療薬は 2 剤併用が多く (42.4%)、他の眼科疾患の病歴は 221 眼 (59.4%) に認められた。眼圧の平均値は約 13.0 mmHg、視野 MD は約 -8.4 dB、視力 logMAR は -0.075、VFQ-25 総合スコアは約 82 点であった。VFQ-25 スコアとの関連が有意であった回帰モデルの説明変数を下表に示す。総合スコアの Micro-macro multilevel (MMM) モデルでは性別、視野 MD、また、標準的な最小二乗線形回帰による重回帰分析 (Conventional linear regression : CLR) モデルでは視力 logMAR が VFQ-25 スコアと関連の関連が有意であり、回帰モデルの調整済み決定係数 R^2 は、MMM では 0.202、CLRでは 0.186 であった。心の健康および役割機能の MMM では視野 MD が VFQ-25 スコアと関連が有意であったが、CLR ではスコアと関連がなかった。

	Micro-macro multilevel			Conventional linear regression		
	変数	回帰係数	調整 R ²	変数	回帰係数	調整 R ²
一般的健康感	性別	-0.181	0.095	性別	-0.177	0.096
	年齢	-0.186		年齢	-0.186	
	-			他の眼疾患	-0.147	
	-			視力 logMAR	-0.179	
一般的見え方	他の眼疾患	-0.161	0.135	他の眼疾患	-0.157	0.127
	視力 logMAR	-0.311		視力 logMAR	-0.276	
目の痛み	性別	-0.177	0.083	性別	-0.185	0.072
	緑内障罹病期間	-0.187		他の眼疾患	-0.177	
	他の眼疾患	-0.176				
	眼圧	0.175				
近見視力による行動	年齢	-0.379	0.242	年齢	-0.381	0.245
	視力 logMAR	-0.175		視力 logMAR	-0.162	
遠見視力による行動	性別	-0.164	0.145	性別	-0.159	0.134
				年齢	-0.165	
社会生活機能	年齢	-0.208	0.186	年齢	-0.239	0.184
心の健康	視野 MD	0.356	0.082	-		0.046
役割機能	視野 MD	0.378	0.102	-		0.059
自立	-		0.046	-		0.060
運転	性別	-0.373	0.195	性別	-0.365	0.178
	視力 logMAR	-0.236		視力 logMAR	-0.221	
色覚	年齢	-0.231	0.046	年齢	-0.242	0.053
周辺視力	性別	-0.138	0.160	GCC	0.209	0.158
総合	性別	-0.136	0.202	視力 logMAR	-0.156	0.186
	視野 MD	0.238		-		

【考察】本研究では、緑内障患者の視覚関連 QOL 評価に関する先行研究での課題であった、両眼の視覚が統合して QOL に及ぼす影響を適切に考慮していなかった点に対処し、従来明確ではなかった視野 MD の QOL への影響を適切な統計モデルにより明らかにした。緑内障患者では VFQ-25 総合スコア、及び下位尺度の「心の健康」、並びに「役割機能」といった精神機能に関するドメインについて、視野 MD との有意な関連が認められ、得られた知見は臨床現場における患者の QOL の予測に役立つことが示唆された。MMM モデルは、VFQ-25 総合スコアに対し最も高い説明力を示し、女性および視野 MD 低値が、低い総合スコアと関連することが示唆された。総合スコアを目的変数としたときの MMM の説明力は約 20% であり、本研究の CLR モデルおよび先行研究よりも高く、MMM は説明力に優れた妥当なモデルであることが示唆された。心の健康および役割機能の下位尺度では、説明変数として両眼の視野 MD の調整平均を用いた MMM ではスコアとの関連は有意である一方で、両眼統合視野（IMD）を用いた CLR では有意でなかった。CLR で用いた IMD は、右眼と左眼の同じ視野点での最良の視野感度の正常視野感度からの偏差の平均値であるため worse eye の視野の影響を受けにくく、一方 MMM で用いた調整平均は右眼と左眼の平均値を各説明変数の分散・共分散を用いて重み付けして調整した平均値であり、better eye だけではなく worse eye の影響を考慮できる。単眼ごとに得られる視野が独立して個体総体の QOL に影響を及ぼすことは想定できず、両眼

からの視野を統合した影響を受けると考えられる。このため解析上は両眼から得られる視覚関連データに相関があるとして扱うことが適切と考え、これに対応可能な MMM を採用した。この回帰モデルにより従来は明らかでなかった QOL の精神的側面に視野 MD が影響することが示唆された。ただし、本研究では MMM の下位レベルの単位数が 2 つ（右眼と左眼）と少ないことによる変量効果へのバイアスに考慮が必要である。また、モデルに含めなかった変数は調整できず、交絡因子が残存している可能性がある。本研究では実臨床に近い患者がレジストリに組み入れられ、患者背景に先行研究と大きな違いがないことを考慮すると、ある程度の一般化可能性があると考えられる。研究の限界として、本研究は横断的研究のため回帰モデルの説明変数と目的変数間の因果関係を評価できないこと、予測モデルとしての検証ができないことが挙げられる。

緑内障患者は視覚障害をきたし、進行すると QOL 質問紙による調査が実施困難な場合もあるため、QOL の低下にどの視覚関連パラメーターがどのドメインに影響するのかを説明・予測できることは、患者負担を増やすことなく臨床判断に資する意義がある。今後、緑内障レジストリの時系列データが集積され、縦断的解析により因果関係の評価や予測モデルの検証も含めた QOL 評価に関する研究への展開も可能となる。これらの研究から得られた知見は、眼科医が日常生活を損なわれている患者をより正確に特定するのに役立つ可能性があり、緑内障患者の QOL 向上に貢献することが期待される。

論文審査結果の要旨

1. 審査概要および判定結果

令和 6 年 2 月 9 日（金）16:00 より、研究内容の発表（約 25 分）を行った後、副査との質疑応答を行った（約 50 分）。主な質疑応答内容は以下のとおりである。

研究 1

Q1: 一般的に疾患レジストリの品質はどう定義されるのか。疾患レジストリの薬事利用を目指す場合と薬事利用目的以外ではレジストリの品質はどのように違うのか。

A1: 使用目的に応じて求められる品質は異なる。承認申請での利用を目的とした場合、治験で求められる品質と同程度の品質レベル（データの完全性、正確性）を確保する必要がある。承認申請を目的とした治験では、GCP（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）および GAMP5（コンピューター化システムバリデーション：CSV のガイダンス）等に準拠した品質が求められている。薬事利用を目的とするレジストリで求められる品質と、観察研究など薬事利用目的以外のレジストリの品質のレベルは異なる。

Q2: 疾患レジストリの科学的な正しさと倫理的な正しさは要素が異なると思うが、当該レジストリでは区別したのか。薬事ガイドラインは倫理的・規制的な観点为主である

と考えられるため、データの科学的な正しさの観点はどうに担保したのか。

A2：品質管理システムの構築において、科学的観点と倫理的観点を品質を区別している。リスクベースドアプローチによるリスク評価では倫理的観点と科学的観点を両面を考慮して CTQ 要因を3つ、インフォームドコンセント、適格性基準、重要な眼科検査を特定し、前者二つは倫理的観点、後者二つはデータの科学的妥当性を担保するものである。これら CTQ 要因へ影響を与えるリスクの管理として、オンサイトモニタリングでの原資料と入力データの整合性の確認（SDV）、EDC 入力データに対して EDC システムの自動チェック機能およびデータ管理者の中央モニタリングが品質管理システムに実装され、データの科学的な観点からの品質、データの完全性（欠測が少ない）と正確性を担保している。

Q3：緑内障レジストリの構築において、どこが博士研究としての研究成果なのかを改めて説明してほしい。

A3：データ管理者と CSV 担当者としての役割を担った。当該レジストリの研究計画の策定と品質管理システム計画の構築を行なった、また、品質管理システムにおいて標準業務手順書（SOP）体系の構築、EDC システムの構築と検証、およびリスク評価のプロセスを全て立案、主導し、実装したことが成果である。

Q4：レジストリ運用の継続性が重要だと考える。薬事ガイドライン準拠により、継続性が困難になることは想定されないか。それらの懸念に対して何か対処したか。

A4：運用開始後の変更管理のプロセスを事前規定し SOP に盛り込んだ。ガイドライン準拠による継続性への影響は未評価であるが、データ品質にとって重要な項目に重点的に対処し、限られたリソースで品質を担保できるよう工夫した。今後、企業との共同研究等により資金を獲得し、必要な人材を確保することも必要であると考ええる。

Q5：検査のタイミング・頻度による患者負担はないか。検査の実施頻度の根拠を教えてください。

A5：眼科検査は実臨床での頻度（4 ヶ月毎）と同じであり、無理のない範囲である。VFQ-25 については、緑内障は慢性疾患であり短期間で QOL に大きな変動は想定されないこと、患者に無理なくアンケート調査が可能な点を考慮し、実施頻度を決定した。今後の新規施設でも対応可能な頻度であると考ええる。一方で、新規施設の適切性については評価が必要である。例えば眼科検査機器がない施設では、疾患レジストリで規定したデータを登録できないため、実施施設としては不適切である。

Q6：疾患レジストリに登録されたことによるバイアスはないか。研究施設の緑内障患者のうちレジストリに登録された患者は何割か。疾患によってはレジストリ登録の有無で患者特性が異なることも想定されるが、今後のレジストリではどう対策すべきか。

A6：治験では高度視野障害や特定の緑内障病型は除外対象となるが、当該レジストリの除外基準は必要最低限の設定であり、登録によるバイアスが入らないように工夫した。施設の緑内障患者数に対するレジストリ登録例数の割合は未調査であるが、眼科医が同意説明のため声を掛けた患者では、大半の方から同意を得られたことを確認している。

疾患が異なると患者のレジストリへの期待は異なる。希少疾患ではレジストリ登録により新薬の治験に参加しやすいインセンティブがある。Common disease の緑内障ではレジストリ登録による患者特性への大きな影響はないと考える。

Q7: 希少疾患では疾患レジストリが薬事利用されてきたが、common disease では試験内で対照群を設定できるため、レジストリを薬事利用する意義が高くないのではないか。

A7: Common disease の緑内障でも疾患レジストリ活用の意義はあると考える。神経保護剤等の新薬の評価では視野や視神経の長期観察が必要であり、理想的には長期ランダム化比較試験 (RCT) が必要であるが患者負担も大きい。疾患レジストリの自然歴のデータが外部対照として活用できれば長期 RCT を回避でき、患者負担を軽減できる。

研究 2

Q8: 視覚機能が QOL へ影響することに新規性はあるのか。決定係数がそこまで大きくなく、先行研究との違いは研究間のデータ数や患者特性に依存していただけないか。

A8: 本研究の新規性は、①方法の新規性: 先行研究で解決されていない QOL 評価での課題である両眼の相関を考慮した解析方法 (micro-macro multilevel: MMM) を用いたこと、②結果の新規性: 心の健康や役割機能の VFQ-25 下位尺度において、悪い方の眼の影響も考慮した調整平均を用いる MMM モデルでは、視野 MD と VFQ-25 スコアとの関係が有意であったことである。この結果から、心の健康と役割機能の QOL は悪い方の眼の視野も影響し、特に精神面の QOL に関しては両眼の視野の影響が示唆されたことは、科学的な新規性であると考え。MMM モデルの決定係数は先行研究より大きく、緑内障が多因子疾患で様々な要因の QOL への影響が想定されるものの 9 つの説明変数で 0.2~0.3 の調整決定係数であったことは、十分意義があると考え。

Q9: MMM のモデルの妥当性について確認したい。MMM を用いる根拠は理解できたが、先行研究との差がみられた部分に新規の解析方法を用いているため、新規性が重なっている。MMM モデルの妥当性について、更に論拠を強めるものはないか。

A9: MMM は比較的新しい手法 (2007 年に Croon らが提唱) であるが、R で解析できる標準化された解析手法であり、混合効果モデルとも呼ばれる Multi-level 分析の一つである。緑内障で MMM を用いた先行研究はないが、他の領域では MMM を用いた研究 (例: ICU ごとの看護師の離職率を、ICU レベル、看護師レベルの説明変数で回帰した研究) が報告されていること、先行研究と比較し決定係数が向上していることからモデル自体の妥当性はあると考える。

Q10: 研究 2 で疾患レジストリのデータを使用したことについて、何か新たな知見や利点はあるのか。

A10: 今後、レジストリデータを用いた縦断的研究が可能であることが挙げられる。本研究 (横断的研究) により視覚機能から QOL を説明・予測するモデルができ、今後の縦断的研究の参考情報として役立つと考える。

Q11: 緑内障が重症の患者や QOL が低い患者は本研究の対象患者に含まれているのか。

重症度は適宜バラついているのか。

A11：VFQ-25 の下位尺度スコアが 0 点の方はほとんどいなかった。緑内障の重症度は視野 MD で判断され、0～-6 が軽度、-6～-12 が中等度、-12～-30 が重度である。本研究の対象患者で最も視野の悪い患者は視野 MD が-27 であり失明（-30）直前の重度の患者も対象集団に含まれていた。

【判定結果】

2 名の副査は、当該学生の博士学位審査における論文報告及び質疑応答を通じ、博士（薬科学）の学位に値する研究能力と見識を有することを認め、学位の授与を可能と判定した。ただし、論文発表、質疑応答を通じて、専門用語が多いため初見で理解が難しい場面が多いため公聴会では予備スライドの活用など適切なプレゼンテーションを心がけ意義を理解できるよう十分な説明すること、品質の定義や研究 2 の新規性については質問者の意図を十分汲み取り、適切な回答ができるよう心がけること、及び研究 2 については早急に論文投稿を進めるよう留意された。

公聴会では、複数の大学院指導教員より、レジストリ構築時におけるリスク評価の観点、他眼科疾患に対する応用、レジストリ除外基準の設定、横断的解析とした理由とサンプルサイズ、縦断的データの治験対照群としての利用可能性と、今後視覚関連 QoL に影響するヘルパーツールの発達に関する対策などについて試問があり、申請者の回答は概ね妥当であった。また、審査に基づき修正された博士論文が適切であることが確認された。

本研究において、申請者が治療ニーズが満たされない緑内障患者における医薬品開発を支援する確かな品質の臨床患者情報を提供するツールとしての患者レジストリ構築を行い評価し、さらに適切な解析手法により QoL に影響する因子を見出したことは、十分評価に値する。

以上より、申請者は博士（薬科学）学位に値するものと評価された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

Wada S, Tsuda S, Abe M, Nakazawa T, Urushihara H. A quality management system aiming to ensure regulatory-grade data quality in a glaucoma registry. PLoS One. 2023 Jun 2;18(6):e0286669.