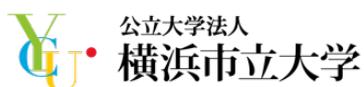


第 1.0 版 (2023 年 3 月 31 日作成)



リアルワールドデータ (RWD) 研究における  
**RBA (Risk Based Approach)**  
実施のための説明書



# リアルワールドデータ研究における Risk Based Approach 実施のための説明書

## 目次

<u>1. 背景</u> .....	4
1.1 リアルワールドデータ(RWD)を用いた臨床研究.....	4
1.2 RISK BASED APPROACH (RBA).....	5
1.3 RWD を用いた臨床研究における RBA の実装.....	6
<u>2. 略語・用語の定義</u> .....	8
<u>3. 実施体制</u> .....	11
<u>4. RBA について</u> .....	12
4.1 RISK BASED APPROACH(RBA)の考え方 .....	12
4.2 介入研究における RBA とその手順.....	13
4.3 RWD を用いた臨床研究における RBA の特徴(介入研究との違い) .....	16
4.4 RWD を用いた臨床研究で RBA を実装する利点 (図 10).....	18
<u>5. RWD を用いた臨床研究で RBA を実施するための手順</u> .....	20
5.1 RBA 実装の視点から見た RWD を用いた臨床研究の研究概要書の作成 .....	20
5.2 データベースを選定する際の RBA.....	21
DB 選定時-RBA ステップ 1：重要なプロセス及びデータの特定 .....	21
DB 選定時-RBA ステップ 2：リスクの特定 .....	23
DB 選定時-RBA ステップ 3：リスクの評価 .....	24
DB 選定時-RBA ステップ 4：リスクのコントロール.....	27
DB 選定時-RBA ステップ 5：リスクコミュニケーション .....	28
DB 選定時-RBA ステップ 6：リスクレビュー .....	29
DB 選定時-RBA ステップ 7：リスク報告 .....	29
5.3 研究計画書作成段階の RBA .....	30
研究計画作成段階-RBA ステップ 1：重要なプロセス及びデータの特定.....	30
研究計画作成段階-RBA ステップ 2：リスクの特定 .....	31
研究計画作成段階-RBA ステップ 3：リスクの評価.....	32

研究計画作成段階-RBA ステップ4：リスクのコントロール.....	34
研究計画作成段階-RBA ステップ5：リスクコミュニケーション.....	36
研究計画作成段階-RBA ステップ6：リスクレビュー.....	36
研究計画作成段階-RBA ステップ7：リスク報告.....	37
5.4 データ入手後のRBA(データの前処理～解析).....	38
<u>6. 総括.....</u>	<u>40</u>
<u>7. 参考文献.....</u>	<u>41</u>
<u>9. 改訂履歴.....</u>	<u>42</u>

## 1. 背景

### 1.1 リアルワールドデータ(RWD)を用いた臨床研究

臨床研究における因果推論（治療効果推定）のゴールドスタンダードはランダム化比較試験（Randomized controlled trial：RCT）であるが、現実的には倫理面・費用面など様々な問題から実施が困難であるケースも多い。また、立案から完遂までには多くの時間を要する。特に近年では、治療選択肢が急速に増加してきており、全ての治療法に対してRCTを実施することは、いっそう困難となっている。加えて、RCTには外的妥当性（一般化可能性）が担保されないという短所がある<sup>1</sup>。このRCTが抱える課題を補完し、エビデンスの隙間を埋め得るものとして、リアルワールドデータ（Real world data：RWD）に注目が集まっている。

近年、RWDを用いた臨床研究は世界的に増加を続けている。RWDを用いた臨床研究の目的は疾病の理解、疫学の理解、診断・治療の評価、健康被害リスクの早期発見、医療政策の評価・対策など多岐にわたるが、これをさらに発展させ、RWDを使用した薬事承認・適応拡大の事例も2006年ごろから散見されるようになった。今後、この流れはますます拡大していくものと考えられる<sup>2</sup>。

RWDの定義は成書により異なることもあるが、本説明書では、論文報告ガイドラインの一つであるRECORD（REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data）に準じた<sup>3</sup>。RECORDによれば、RWDは「日常的に収集されるヘルスデータ（Routinely collected health data）」とされており、保険請求データ、電子カルテデータ、患者レジストリなどが含まれる（図1）<sup>4</sup>。

図1 リアルワールドデータ（RWD）の種類



このように、RWDは「日常的に収集される」ことが最大の特徴であり、RCTのように一つの特定期間のために厳密な組み入れ・除外基準・介入といった、特殊な環境下で取得されたデータではない点が重要である。このため、RWDはより実臨床に近く、RCTとの比較し、外的妥当性の高い研究結果を得ることが出来る可能性がある。一方で、そのデータ収集には様々な人手・職種が関与しており、そのデータの質や量・種類については、データベースごと、領域ごとに大きく異なる。したがって、研究者は利用するデータベースについて正しく把握し、それが自身の研究にもたらし得るリスクについて適切な対処を講じる必要がある。

## 1.2 Risk Based Approach (RBA)

Quality Management (QM：品質管理)は品質方針および品質目標のための体系的な活動である。QMの概念を臨床研究にも実装するため、2016年11月のInternational Council for Harmonization (ICH) 大阪会議において、ICH E6 (R2) の Step4 が合意され、研究依頼者の責務として、「臨床研究への品質マネジメントシステムの実装」が明文化された。日本においても、2019年7月にICH E6 (R2) の Step5 となる「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスが改訂され、研究の全ての過程における品質マネジメントシステムの履行が推奨された<sup>5</sup>。また、研究の品質保証及び品質管理のために使用する方法は、研究固有のリスク及び収集する情報の重要性に対して釣り合いのとれたものとすべきであることが明確化された。すなわち、研究の品質保証を、その研究が有する「リスク」という観点から管理していくという Quality Risk Management (QRM：品質リスクマネジメント)の概念が医薬品開発<sup>6</sup>や臨床研究の分野にも導入され、QRMを実装する手順である Risk Based Approach (RBA) の導入が求められることとなった。

QRMはもともと製造分野を中心に、製品品質の保証のために導入されていたが、これを臨床研究においても応用する。研究の設計から終了までの一連の活動に品質保証の仕組みを組み込むこと、特に研究デザインの時点で質に関する重要な要因を特定することで、事前にリスクを特定し、その低減策を設定し、目標とする品質を担保するために必要な研究デザイン(Quality by Design：QbD)を実現し、また研究実施中も体系的にリスクに対処することで、研究の品質を開始から終了まで一貫して担保し続ける。プロトコルの逸脱は被験者の不利益とデータ信頼性の低下につながるものであり、QRMはこれを研究デザインの観点から防止しようとするものである。

即ち、臨床研究においてRBAを行う目的は、「被験者保護」と「研究結果の信頼性確保」にある。また、RBAを実装し、リスクをあらかじめ特定し、

リスクの高い順に対策を講じることにより、限られたリソースを効率的に品質管理に用いることも RBA の大きな目標であり、RBA を実装する利点である。

一方で、臨床研究に RBA をどのように実装していくのかについての具体的な方法論や教育教材については資料が限られている。そこで令和 3 年度

(2021 年度)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 事業の一環である医療技術実用化総合促進事業「Risk Based Approach の実装に係る取り組み」のワーキンググループ 1 (WG1) において、臨床研究の種別に応じた RBA 手法の検討が行われ、臨床研究において RBA を実装するための具体的な方法が提案された。同事業では臨床研究を「治験レベル」、「特定臨床研究レベル」、「その他臨床研究レベル」の 3 段階に分類しており、成果物である研修テキスト内では、主に介入研究についての RBA 実装の内容が網羅的に取り扱われた<sup>7</sup>。しかし、RWD を用いた臨床研究を含む観察研究は介入研究と比較し、その特性が大きく異なっており、RWD 研究で RBA を実装するにあたっては、独自の説明書が必要であると考えた。そこで、本説明書は、上記の事業の成果物をさらに発展させる目的で、令和 4 年度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業「多機関共同のリアルワールドデータ研究に対する risk based approach を用いた臨床研究支援の実装と課題解決法の提案 (研究代表機関：横浜市立大学)」での検討内容を踏まえ、RWD を用いた臨床研究に RBA を実装する際の手順や注意点を網羅的にまとめることを目的に作成した。

### 1.3 RWD を用いた臨床研究における RBA の実装

RWD を含む観察研究においても、研究の品質を担保することは重要である。したがって、RWD を用いた臨床研究においても RBA の実装は有効であり、RWD を用いた臨床研究特有のプロセスやリスクについて理解した上で、RBA を実装していくことが必要である。

本研究班では、RWD の中でも患者レジストリに分類される指定難病データベース<sup>8</sup>を用いた観察研究の研究立案及び研究計画作成に対して RBA を実装し、実際に研究支援を行う取り組みを通じて、その方法や課題点を検討した。本説明書は、同プロジェクトを行う中で重要と考えられた課題と、その解決のための議論、およびプロセスを中心に執筆した。一般に RWD にはレセプトデータや Diagnostic procedure combination (DPC) データなども含まれるが、今回は指定難病データベースの使用に沿った記述が中心となり、レセプトデータや DPC データを使用した臨床研究については一般的な記述に留めた。疾患レジストリでは、病名についてはある程度正確性が担保されて

いるが、レセプトデータ、DPC データでは、病名の正確性が必ずしも担保されておらず、大きなリスクとなる可能性があることにご留意いただきたい。また、データベースの種類や各研究により個別のリスクがあることにも十分にご注意いただきたい。また、本研究班では研究計画・立案時の RBA 実装を対象としたことから、研究実施中の RBA 実装に関する記載についても限定的な記述に留めたことをご理解いただきたい。

## 2. 略語・用語の定義

用語/略語	説明
CQ (Clinical question)	臨床疑問のこと。臨床の現場における種々の疑問。たとえば、薬剤 A は免疫抑制中の患者における感染症の発症を予防出来るか？など。
CtQ (Critical to Quality)	被験者保護および研究結果の信頼性確保のために特に重要な因子のこと。たとえば登録基準の遵守、同意取得に関するデータ、主要評価項目、重篤な有害事象に関するデータなど。RWD を用いた臨床研究では、たとえばデータベースに含まれる対象症例数(サンプルサイズ)、診断の正確性、データの欠損割合などが該当する可能性がある。CtQ は当該臨床研究の目標や内容によって変化し得るものであり、研究ごとに設定される必要がある。CtQ に関する逸脱・不遵守は研究全体の品質に対して致命的な影響を与え得る。したがって、研究全体の品質の保証のために、最も優先的に取り組むべき因子である。
DB (Database)	データを管理・更新・検索に適した形式に整理・集積・構造化した電子情報の集合体のこと。
FINER	研究仮説の重要性・妥当性、すなわち良い研究かどうかについてチェックするために有用なアクリニム。実行可能性 (Feasible)、科学的興味深さ (Interesting)、新規性 (Novel)、倫理性 (Ethical)、必要性 (Relevant) の 5 つの視点から構成される。
PICO/PECO	臨床疑問 (Clinical question : CQ) を研究疑問 RQ (Research Question : RQ) に構造化・定式化するにあたり有用な構文である。研究対象 (Patient)、介入/暴露内容 (Intervention/Exposure)、比較対象 (Comparison)、評価項目 (Outcome) から構成される。
QbD (Quality by design)	ジョセフ・M・ジュランによって提唱された品質保証のための概念であり、品質は計画・設計によってコントロール出来るという考え方である。すなわち、品質を低下させ得るリスクは計画内容と密接に関係しており、逆に品質保証という観点から計画内容を見直すことで、品質をコントロール (「計画」) 出来るとする。

QM (Quality management)	プロダクトの品質を継続的に担保するための体系的な品質管理のこと。臨床研究においては、目指すべき研究の品質目標(たとえば薬事承認など)に対して、それを充足するために必要な措置を講じること。
QMS (Quality management system)	継続的な品質管理 (Quality management : QM) のための体系的・組織的な活動・システムのこと。
QRM (Quality risk management)	Quality management (QM)において、品質管理をリスクという観点から保証しようとする。QRMに則り、実際にリスク管理を行っていく手法が Risk Based Approach (RBA) である。
QTL (Quality tolerance limit)	事前に定めた研究全体の品質目標に沿って設定する許容限界。たとえば、プロトコル逸脱例 5 例までは許容するなど。RBA では、研究者は設定した QTL を逸脱しないことを目標に、リスクコントロールを行っていく。
RBA (Risk based approach)	リスクに基づいて品質管理を行うこと。臨床研究においては、研究計画段階におけるリスク因子の特定とそれに対応するためのリスク低減策の策定、研究実施中のリスクモニタリング、研究者間でのリスクに関するコミュニケーションなどから成る。
RQ (Research question)	研究疑問のこと。臨床疑問を研究という定式にあてはめ、科学的検証に適した形に構造化したもの。たとえば、ステロイド高用量 (プレドニゾロン換算 0.6 mg/kg/日以上) を 12 カ月以上投与予定の腎疾患患者に、毎食後に薬剤 A で咳嗽をさせた場合とさせなかった場合で、1 年間の肺炎発症イベントリスクに差はあるか? など。
RWD (Real world data)	成書により若干の定義の差異がみられるが、保険・医療・介護・健康に関するビッグデータで、日常的に収集される (Routinely collected health data) データを指すことが多い。一般臨床研究のように、特定の研究目的のために収集されたものではない。DPC やレセプト、電子カルテ情報に関するデータベースや、各種学会等が運営する患者レジストリなどがある。

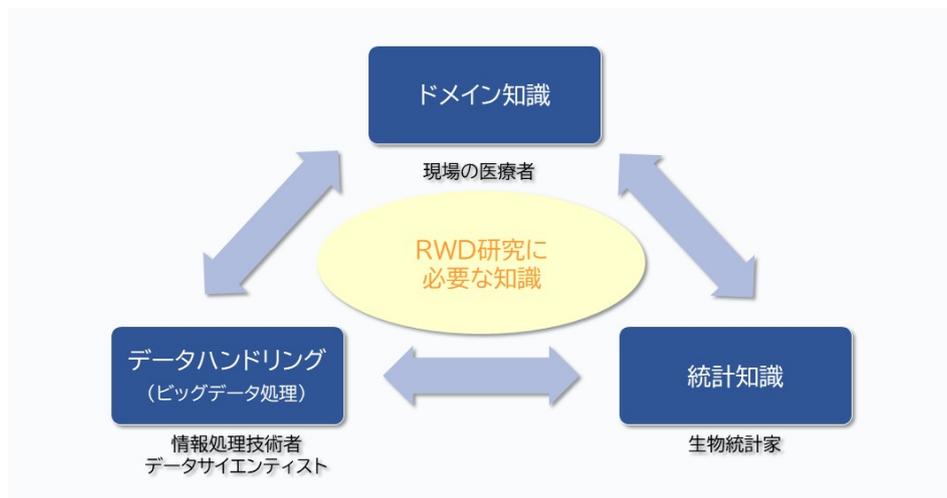
Secondary limits	Risk indicator として定めた客観的指標を用いて、当該リスクの発生状況について定期的・継続的なモニタリングを行うにあたり、設定するアクション閾値である。研究が目指す品質目標であるゴール(たとえばプロトコル逸脱例<5 例)に対して、これが破られるより前に設定する閾値(たとえばプロトコル逸脱例=3 例)である。Secondary limits を設定することで、研究者はリスクの拡大に対して、致命的な品質低下につながる前に予防措置を講じるための客観的なきっかけを得ることが出来る。
リスク (Risk)	臨床研究においては、被験者が被る安全性としてのリスクに加えて、研究の品質を低下させ得る危険因子をも含む。特に Critical to quality (CtQ)に関するリスクは研究の品質に多大な影響を与え得るため、非常に重要である。
Risk indicator	特定したリスクに対して、これをモニタリングするための客観的指標のこと。たとえば、評価項目の測定漏れをリスクとしたならば、その未測定割合(数)など。
リスク管理表	研究計画から想定された全てのリスクについて、リスクの評価と低減策を一元的に記述した表。RBA ではリスク管理表の作成が重要なステップである。作成したリスク管理表をもとに、リスクのコントロールを実行する。

### 3. 実施体制

医療系 RWD を用いた臨床研究は、レセプトデータや DPC データといった大容量の医療電子ドキュメントを扱うことが珍しくはない。これらのデータの利活用は一人の、あるいは一分野の専門家の知識・技術によって達成出来るものではない。臨床現場における疑問 (clinical question : CQ) に気付き、研究疑問 (research question : RQ) として定式化するには、現場に精通する医療者 (医師・看護師・コメディカルスタッフなど) のドメイン知識が必要である。また現場の医療者はレセプトデータや DPC データ、電子カルテデータなど、医療データの生成背景・診療報酬体系に精通していることも研究立案・実施に際して重要である。大量のデータをハンドリングし、データの前処理や加工を行う工程には情報技術処理者 (データサイエンティストなど) の知識や技術が欠かせない。適切な方法で統計解析を行うには、生物統計に明るい専門家 (生物統計家) が必要である。得られた解析結果を正しく解釈する際にも、再度臨床現場に精通する医療者のドメイン知識が不可欠である。

これら複数の専門家の緊密なコミュニケーションを通じた共同作業により初めて、RWD を用いた臨床研究が可能となる。すなわち、これら複数の専門知識・技術を持つ専門家集団より構成されるデータアナリティックチームを実施体制にもつ研究チームで課題に取り組むことが望ましい(図 2)。

図 2 RWD を用いた臨床研究の実施体制



## 4. RBA について

### 4.1 Risk Based Approach(RBA)の考え方

RBA を理解するためにはいくつかの関連する用語とともに、その全体像を知る必要がある(表 1)。

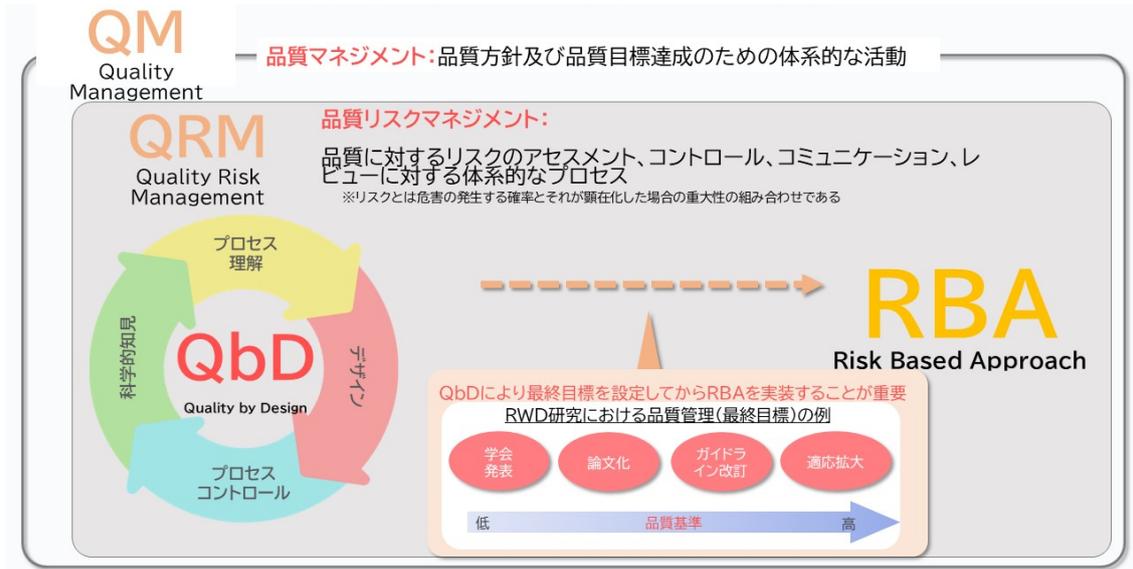
表 1 RBA を理解する上で重要な用語

Quality Management(QM) : 品質マネジメント	Quality Risk Management(QRM) : 品質リスクマネジメント	Quality by Design (QbD)
プロダクトの品質を継続的に担保するための体系的な品質管理のこと。臨床研究においては、目指すべき研究の品質目標(たとえば薬事承認など)に対して、それを充足するために必要な措置を講じること。	Quality management (QM)において、品質管理をリスクという観点から保証しようとすること。	品質を低下させ得るリスクは計画内容と密接に関係しており、品質保証という観点から計画内容を見直すことで、品質をコントロール(「計画」)出来るとする考え方

研究の質を確保するための QM において、重要な要素の一つに QRM がある。QRM には品質に対するリスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューに対する体系的なプロセスが含まれる。QRM に則り、リスクの大きさに応じて行う取り組みが RBA である。RBA の根幹となる考え方が QbD であり、QbD に基づいて品質管理システム、あるいは品質管理計画に基づく研究の質を確保する。QbD では品質目標を設定した上で研究をデザインすること、結果に影響を及ぼすデータを明らかにしながら研究のプロセスを作ることが重要である。このプロセスに則って RBA を行うことで、「被験者保護」と「研究結果の信頼性確保」を目指す。

QM、QRM、QbD と RBA との関連を図 3 に示す。実際に RBA を行う際には 7 つのステップを順次進めることになる(後述、図 4、図 5)。後述するが、RWD 研究における RBA では、データベースの選定が非常に重要なステップであり、計画内容から品質を考えることが重要であり、QbD の実装が成功の鍵を握ると言っても過言ではない。

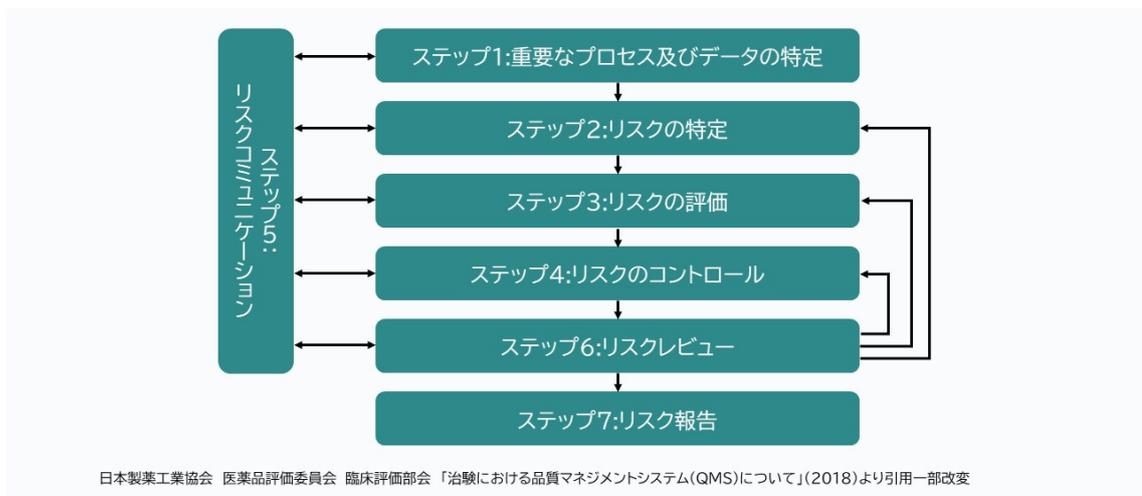
図3 RWD を用いた臨床研究の実施体制



#### 4.2 介入研究における RBA とその手順

これまで RBA は、主に介入研究、特に治験の際に「被験者保護」と「研究結果の信頼性確保」を目的に行われてきた。RBA の一連の手順は、ICH-Q9(品質リスクマネジメントに関するガイドライン)<sup>9</sup>で示された「ステップ 1：重要なプロセス及びデータの特定」から「ステップ 6：リスクレビュー」までの 6 ステップに、ステップ 7「リスク報告」を加えた下図で説明される(図 4)<sup>10</sup>。これは介入研究における RBA を想定して作成されたものである。

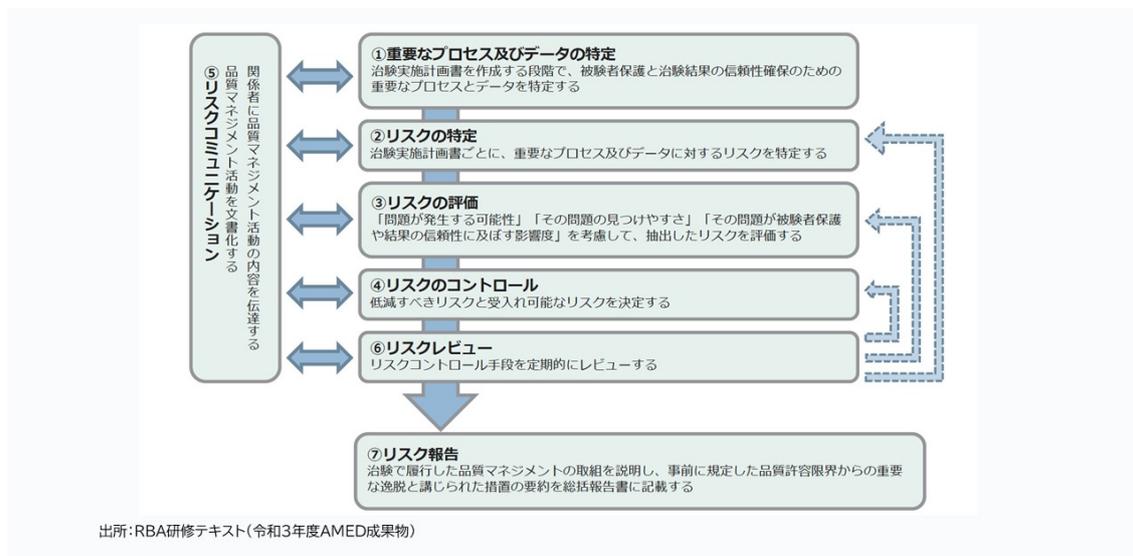
図4 臨床研究におけるリスク管理の全体像



研究の種類、デザイン、研究の目的によって重要なプロセスやデータが異なるため、研究の目的や種類に応じて柔軟に適応する必要がある。

この7つのステップに具体的な作業工程を加えたものが下図である(図5)。ここで重要となるのが、ステップ1からステップ7までを一度進めれば、それでリスク管理が終わるわけではないということである。あるステップで課題が抽出された場合には、1つ、ないしは2つ以上前のステップに戻り(ステップバック)、改めて課題解決に取り組む必要がある。

図5 RBA実装の具体的なプロセス



介入研究実施という視点から研究全体の流れの中で RBA 実装をまとめたものが図6である。CQ から RQ の定式化、必要なデータ・研究デザインの考案、研究計画書の作成・評価項目の設定、研究登録、データ固定・解析へと進むわけであるが、この各段階においてリスク評価とその対応作業として RBA を行うことが重要である。上記の通り7つのステップを有する RBA であるが(図4、図5)<sup>5</sup>、臨床研究の流れに則して見ると2つのコンポーネントが存在する。1つはリスク評価のコンポーネントであり、もう1つはその対応(修正)過程である(図7)。臨床研究の一連の流れの中では、その各段階において RBA という7つのステップを繰り返すことで、研究に内在するリスクを回避・最小化することが求められている。この7つのステップを繰り返すことで、リスクの評価と、同定されたリスクへの対応という、RBA を構成する2つのコンポーネントを実施することになる。以上のプロセスにより RBA の目的である「被験者保護」と「研究結果の信頼性確保」を達成することが重要である。

また、RBA は、重要なプロセスやデータ、リスクを特定し、特定したリスクについて対応を行っていく手法である。臨床研究で考え得る数多くのリスクに「優先度（重要度）」をつけることにより、限られたリソースの中でリスク管理と対応を効率的に行うことが可能となる点をここで今一度強調しておく。

図6 介入研究におけるRBAの流れ

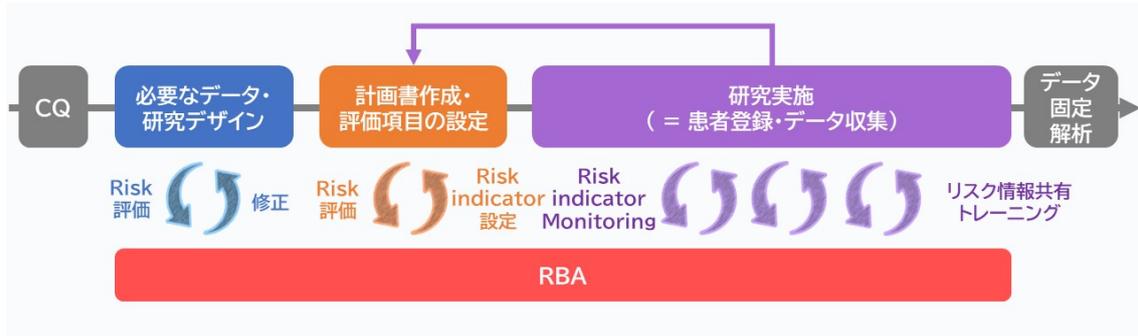
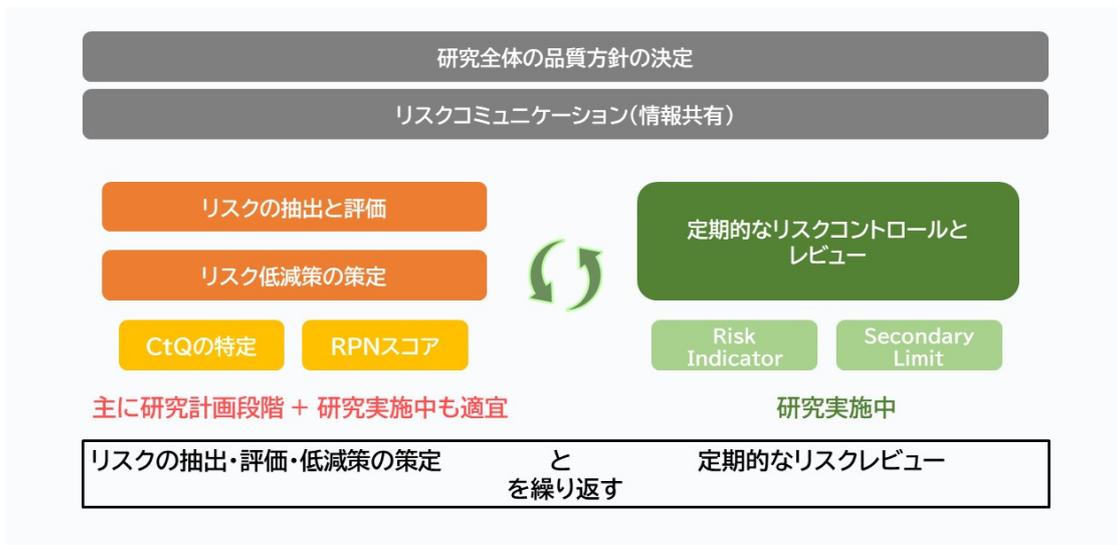


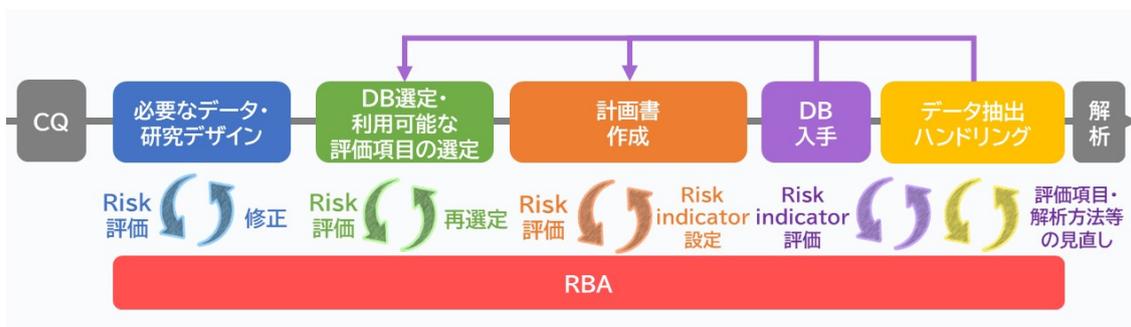
図7 RBAを構成する2つのコンポーネント



### 4.3 RWD を用いた臨床研究における RBA の特徴(介入研究との違い)

図 8 に RWD を用いた臨床研究の流れと RBA との関係について示した。

図 8 RWD を用いた臨床研究における RBA 実装の流れ



ここからは RWD を用いた臨床研究において RBA を実施する上での課題を考えてみたい。RWD は、患者レジストリなど一部の例外を除き多くが「日常的に収集されるヘルスデータ」であり、研究目的に取得されたものではない。研究目的でデータ収集や介入、評価項目設定を行う介入研究との相違がここに生じる。研究者は介入研究において、介入の内容や評価項目(主要・副次)、分析に必要な変数(交絡因子など)を研究の目的に応じて設定し、収集することが可能である。一方で、RWD を用いた臨床研究においては基本的に評価項目や変数は既存のデータベース内に含まれているものに限定される。重要なプロセスについて、介入研究では研究計画時・実施中を通じて「被験者保護」や「結果の信頼性確保」に影響を及ぼすようなリスクを抽出し、評価し、コントロールすることが出来る。一方で、RWD を用いた臨床研究では研究計画段階ではリスクの抽出・評価・コントロールが可能であるが、一度データベースを入手した後はリスクのコントロールが介入研究に比して限定的となることが多い。介入研究ではリスク管理の一環として secondary limit を設けることが可能であるのに対して、RWD を用いた臨床研究では secondary limit を設定することは出来ない。リスクの低減策についても介入研究と RWD を用いた臨床研究とは違いが生じる。介入研究では研究の各段階でリスク抽出・評価・低減を行うことが可能である。一方で RWD 研究では、利用するデータベースの選定を含めた研究計画の段階でリスク抽出・評価・低減を行うことは可能であるが、データ入手後に可能なリスク低減策はデータベースの再選定や計画書の変更(評価項目や変数の変更)が中心となり、取り得るリスク低減策が限定的になる可能性が高い。

しかし、RWD を用いた臨床研究実施中の RBA 実装が有用であることには変わりなく、これらの特徴を加味しながら研究に RBA を実装することが重要である。RBA 実装の視点から RWD を用いた臨床研究と通常の臨床研究の相違点について表 2 にまとめた。

表2 RWD 実装から見た介入研究と RWD 研究の相違点

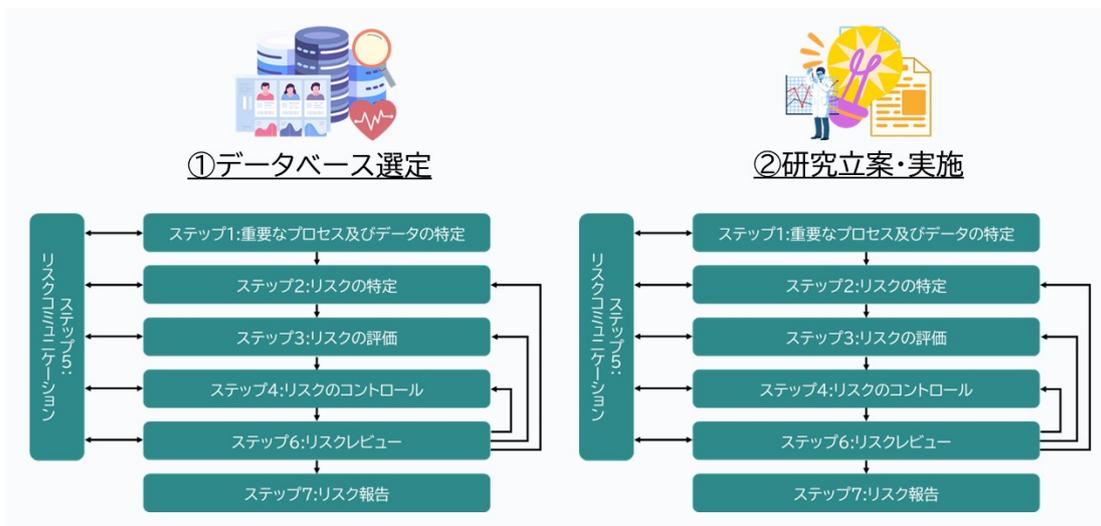
相違点	介入研究	RWD研究
評価項目	自由に設定可能	既存のDB内に含まれるものに限定
重要なプロセス	研究計画時のリスク抽出 研究施行中の継続的なリスクコントロール	研究計画時のリスク抽出 DB入手後のリスクコントロール
リスク低減策	研究計画時のリスク抽出と低減策 継続的モニタリング Secondary limitの設定 施設間のリスクコミュニケーション 研究者のトレーニング 計画書変更 など多岐	研究計画時のリスク抽出と低減策 DB入手後（解析前 one-point）の リスク評価に基づいた DB再選定・計画書変更が中心

本説明書では、RWD を用いた臨床研究の RBA では、データベース選定が一つの核となる重要なステップであることは既に述べた。このことを踏まえ、RBA 実装においては、リスクの特定をはじめとした7つのステップについて、

- ① データベース選定
- ② 研究立案・実施

の2つを並行して行うことを提案する(図9)。

図9 RWD を用いた臨床研究における RBA 実装フロー



#### 4.4 RWD を用いた臨床研究で RBA を実装する利点 (図 10)

RWD を用いた臨床研究で RBA を実装する利点を挙げる。

##### 利点 1. プロセスを客観化することが出来る

データベースを選定する際にリスクを点数という形で可視化することで、データベースを入手する前に客観的な評価を行うことが可能となる。

##### 利点 2. データ入手後のリスクの低減につながる

データ入手後に計画していた研究が実施出来ない、という事態を可能な限り回避することが重要である。万が一、データ入手後に対応を迫られる場合には、研究デザイン、評価項目、使用する変数の変更や別のデータベースへの変更など、抜本的な変更が必要となる可能性がある。RBA を行うことで、そのために追加で生じる人的・時間的・金銭的コストを軽減・回避出来る可能性が高まる。

##### 利点 3. リスクの共有化ができる

研究に携わるメンバー間でリスクを共有することで、研究計画に関する議論の促進につながる。

##### 利点 4. リソースの選択と集中ができる

RBA 実装により、臨床研究におけるリスクに優先度をつけ、限られたリソースの中でリスクの管理と対応を効率的に行うことが可能となる。

各ステップの各論に入る前に、RBA 実践する上で理解しておくべき重要な 2 つの用語について整理しておく (表 3)。

図 10 RWD を用いた臨床研究で RBA を実装する利点

- ✓ プロセスの客観化
  - DBの選定理由の客観的根拠を示せる
  - リスクを点数化することによりDB入手前の客観的評価尺度として使用可能である
- ✓ リスクの低減化
  - データ入手後の計画変更による手間やコストを省ける  
※RWD研究は、介入研究に比べ、データ入手後の計画変更やDB再選定等が多くなる
- ✓ リスクの共有化
  - メンバー間でのリスクに関する情報共有・研究計画立案に関する議論の促進につながる
- ✓ リソースの選択と集中
  - 限られたリソースを必要なところに集中させる

表 3 RBA を実装する上で重要な用語

Critical to Quality(CtQ) : 重要なプロセス及びデータ	Quality Tolerance Limit(QTL) : 品質許容限界
<p>「被験者保護」および「研究結果の信頼性確保」のために特に重要な因子のこと。たとえば登録基準の遵守、同意取得に関するデータ、主要評価項目、重篤な有害事象に関するデータなど。</p>	<p>事前に定めておく品質の許容可能な限界値。その限界値を下回る場合には被験者保護や研究結果の信頼性を保てないと想定し得る閾値。</p>

## 5. RWD を用いた臨床研究で RBA を実施するための手順

ここでは、RWD を用いた臨床研究における RBA 実装の手順を解説する。

### 5.1 RBA 実装の視点から見た RWD を用いた臨床研究の研究概要書の作成

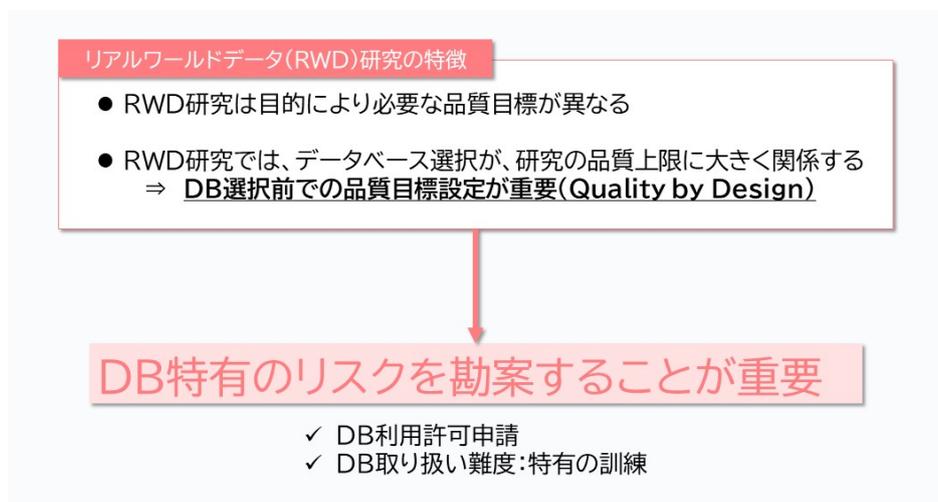
あらゆる臨床研究に当てはまる事項であるが、研究立案時にまずその研究の目指すべき品質目標を設定することが重要である。ここで述べる品質目標とは研究結果を踏まえた最終的な目標を指すが、治験では薬剤の承認や適応拡大、その他の介入研究ではガイドラインの改訂や標準治療の改正、あるいは論文化といったものが挙げられる。RWD を用いた観察研究を立案する際にも同様で、まずはその研究における品質目標を定め、その上でデータベース選択を含めた研究立案を行うことが重要である(図 3)。しかし、特に観察研究ではその目標は、学会発表を目指す、発表施設における医療の向上を目指す、といった限定的なものから、介入研究同様ガイドラインの改訂や近年では医薬品開発に資するものまで多岐にわたる。

RWD を用いた臨床研究では一般に、データベースに含まれている以上の情報を得ることは困難である。またデータベース特有のリスクとして、データベース利用を申請する権限の有無、費用、データベースをハンドリングする際の難易度が挙げられる(図 11)。これらを総合的に勘案してデータベースを選択することになるが、研究者が選択したデータベースによっては、品質目標の下方修正を迫られることもあり(上方修正の方向に働くことは稀と考えられる)、そのことを意識して研究計画を立案する必要がある(図 3)。

以上のことから、RWD を用いた臨床研究の立案時には最終的な品質目標とそれに向けた評価項目の設定、候補となるデータベースを意識する必要がある。観察研究においては研究概要書を作成する場面は多くないと思われるが、RBA の実装を見据えた場合には、研究概要書を作成することを推奨する。研究概要書は各施設の介入研究における概要書の書式を使用して差し支えないが、特に下記について明確にしておくべきである。

- i) 品質目標(研究の最終目標)：学会発表、論文化、ガイドラインの改訂、薬剤の適応拡大など
- ii) PI(E)CO の明記
- iii) 主要評価項目の明確な設定
- iv) 想定しているデータベース候補(2~3 個)
- v) FINER の確認

図 1 1 RWD を用いた臨床研究の特徴とデータベース特有のリスク



## 5.2 データベースを選定する際の RBA

### DB 選定時-RBA ステップ 1：重要なプロセス及びデータの特定

#### <本ステップの目的>

データベースを選定する上で重要であると考えられるプロセスとデータ、特に重要なもの(CtQ)を挙げる。

#### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

研究概要書、リスク管理表

#### <本ステップ終了時の成果物>

データベース選定に係るリスク管理表のなかで、重要なプロセス及びデータをリストアップしたリスト

#### <手順と具体例>

研究概要書をもとに、重要なプロセスとデータをリストアップする。本研究班ではデータベース選定用のリスク管理表の雛形を作成しており、そちらを同時に参照されたい。項目として大きくシステムレベルとプロジェクトレベルに分けられる(図 12)。

- i) システムレベル：RWD を用いた臨床研究全般に関わるリスクとなり得るもの。
- ii) プロジェクトレベル：対象となる研究にのみリスクとなり得るもの(プロジェクトに特有のリスク)。

システムレベルの重要なプロセス、データは主にデータベースそのものの品質に関係するものとなることが多い。例えば、データベースの正確性、完全性(欠測値の割合)、データクリーニングの有無、抽出の条件、費用、などは全ての RWD 臨床研究で重要となると考えられる。本研究班で作成したリスク管理表には共通して重要となり得るものを既に記載しているので参考にしてほしい。その他、データベース以外でもシステムレベルで重要になることがあれば記載しておく。

プロジェクトレベルの重要なプロセス、データは、研究者が計画している研究の目的とデータベースの内容との合致度や、その研究で必須のデータに関わるものが多い。データ内の対象患者が目的と合致しているか、適時性があるか、などが挙げられる。こちらも本研究班のリスク管理表のテンプレートの例を参照されたい。例えば、「疾患 A の受診動向に関する研究」という研究では、どんなに正確なデータベースであっても疾患 A の患者情報や医療機関の情報が含まれていないデータベースは使用出来ない。

これらの重要なプロセス、データの中から特に重要なデータ(CtQ)として扱う必要がある項目を抽出する。CtQ として扱う項目は、「被験者保護」と「研究結果の信頼性確保」に特に重要なものを選択する。

図 1 2 データベースに関する各種リスク



## DB 選定時-RBA ステップ 2：リスクの特定

### <本ステップの目的>

ステップ 1 で挙げた CtQ についてリスクを挙げる。また、データベースを包括的に比較するためには、CtQ 以外の重要なデータについてもリスクを特定しておくが良い。

### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

### <本ステップにおける参考資料>

研究概要書、リスク管理表

### <本ステップ終了時の成果物>

データベース選定に係るリスク管理表のなかで、リスクスコアリングの前段階のもの

### <手順と具体例>

ステップ 1 でリストアップされた重要なプロセス及びデータについて、重要と考えた理由とそれらが欠損した場合に予想される影響、ならびに考え得る予防措置やリスクが起こった際の対応を記載する (図 13)。

リスクとして扱う項目について、リスクの低、中、高の定義を決める。このリスクをもとに、ステップ 3 でリスクを評価する。リスクとして扱う以外の重要なデータに関しても、リスクの低、中、高の定義を決めておくことにより、ステップ 3 におけるデータベースの比較がより網羅的に行うことが出来る。

図 1 3 データベース選定時におけるリスク管理表作成

【DB名:ABCデータベース】											
	重要なデータ	重要なプロセス	リスク	原因	影響	リスクの予防措置	リスクが起こった際の対応	CtQとして扱うか	リスク-低	リスク-中	リスク-高
システムレベル ※RWD 研究全般	<ul style="list-style-type: none"> <li>●DBの品質                             <ul style="list-style-type: none"> <li>DBの正確性</li> <li>DBの完全性</li> <li>DBの透明性</li> </ul> </li> <li>●その他システムレベル                             <ul style="list-style-type: none"> <li>データ種別(カルテ、レポート、DPC、検査値等)</li> <li>データ抽出時期(データ申請～抽出まで)</li> <li>データ抽出条件</li> <li>データcleaning有無</li> <li>データ抽出までの時間</li> <li>...</li> </ul> </li> </ul>										
プロジェクトレベル ※対象研究 特有	<ul style="list-style-type: none"> <li>●DBの適合性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>工業現場で入手できるDB範囲</li> <li>DB内の患者層</li> <li>DBの充足性</li> <li>DBの適時性</li> <li>DBの比較可能性</li> <li>DBの一般化可能性・代表性</li> </ul> </li> <li>●その他(プロジェクトレベル)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>疾患の重症度</li> <li>疾病診断・診断年</li> <li>医療機関の種類</li> <li>疾患・治療方法</li> <li>個人情報保護への配慮</li> <li>データ提供した患者の同意に関する要件</li> <li>データの年代</li> <li>解析結果</li> <li>チーム構成</li> <li>...</li> </ul> </li> </ul>										
<p>重要なデータ( RWDの研究目的を達成するために必要であるもの)をリストアップしリスク・対応等を整理</p> <p>被験者保護、信頼性の確保ならびに研究の目的を達するために特に必要なデータ(CtQ: critical to quality)を2-3挙げる</p> <p>データベース選定においては、包括的な評価が重要なのでCtQ以外の項目もリスクを上げるとよい</p>											

### DB 選定時-RBA ステップ 3 : リスクの評価

#### <本ステップの目的>

ステップ 1 で候補となったデータベースに対してリスクを点数化することにより比較し、データベースを選定する。

#### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

研究計画概要、リスク管理表

#### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表(リスクスコアリング終了後)

#### <手順と具体例>

特定された重要なデータ、プロセスについて影響度、発生する可能性、顕在化の可能性について点数づけを行う。ステップ 1 で選定した複数のデータベースそれぞれに対して点数づけを行う。

影響度、発生する可能性、顕在化の可能性については、明確な指標があるわけではなく、各研究の内容に応じて研究者で判断することになるが、概ね次の基準を参考にする。

i) 影響度：リスクが問題として起きた場合に、研究結果の解釈や信頼性に影響を及ぼす程度を指す。本研究班で作成したリスク管理表のテンプレート（雛形）では大きいもの(5点)、小さいもの(1点)、その中間のもの(3点)を例としているが、適宜変更可能なシートも作成しているので参考にされたい。

ii) 発生する可能性：リスクが実際に問題として起きる、“起こりやすさ”を指す。本管理表のテンプレートでは大きいもの(3点)、小さいもの(1点)、その中間のもの(2点)を例としているが、適宜変更可能なシートも作成している。

iii) 顕在化の可能性：リスクが問題として表面化、露見する可能性を指す。本管理表のテンプレートでは、顕在化することが困難なもの(3点)、容易なもの(1点)、その中間のもの(2点)を例としているが、適宜変更可能なシートも作成している。

また、研究の実施上の重要度に応じて係数(0.5、1、2)を乗ずることとしている。「疾患Aの医療連携課題の解決を目標とした疫学調査」を例にとって以下の項目を列挙し、リスク管理表を作成し、スコアリングした点数を示す(図14)。

図14 リスク管理表を用いたデータベース評価および選定

例) 疾患A(指定難病)の治療実態に関する研究を計画する場合  
【CQ】 専門医療機関へ患者が必要以上に集中していないか？

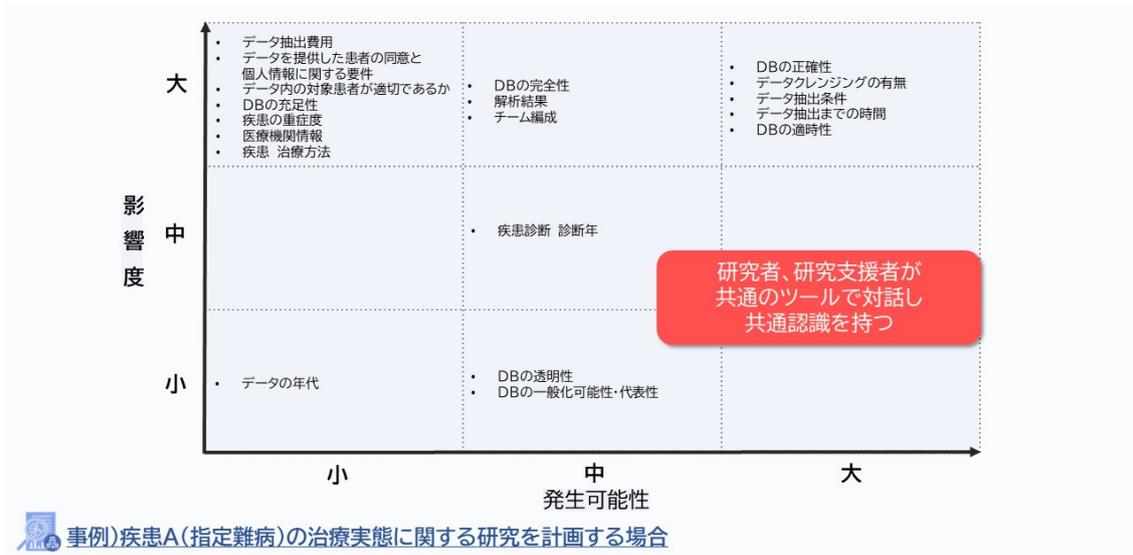
候補データベース名		データベースA (保険請求データ)	データベースB (疾患レジストリ)
スコア結果	合計点数	294.5	330.5
	system level	93	165
	project level	201	165.5
	重要なデータ(CtQ) ・疾患の重症度 ・医療機関情報 ・疾患の治療方法	70	30

※必ずしも低リスクを選ぶことが適切ではなく、研究の目的に応じてDB選定する

データベースを選定

各リスクの影響度、発生する可能性をプロット出来る表をリスク管理表のテンプレートに掲載しているので合わせて活用されたい(影響度-発生可能性表)(図15)。

図 15 影響度と発生可能性から見るリスク可視化の例

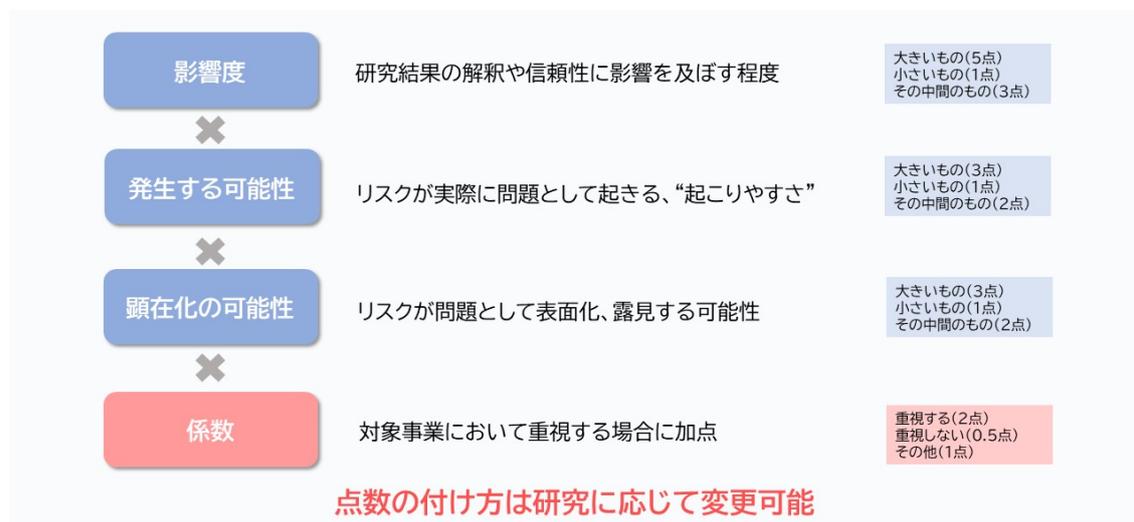


点数の付け方は本研究班で決定した例であり、研究に応じて変更して使用出来る。また、点数づけが困難あるいは不可能な場合、定性版を使用することも出来る。定性版を使用する場合、リスクが各研究において許容出来るかどうかを判定する。例としていくつかリスク項目を挙げているが、適宜削除や加筆して使用されたい。

以上の基準で点数づけを行った重要なデータのリスク点数を掛け合わせることにより、それぞれの重要なデータ、プロセスのリスクが点数化される。全ての重要なデータのリスク点数の総合リスクが右下に点数化される(図16)。候補となるデータベースそれぞれに対して算出された点数を比較することにより、リスクの低いデータベースを特定することが出来る。リスク点数は総得点、システムレベル、プロジェクトレベルで算出することが出来るが、CtQとして定めた項目のリスクを比較することが重要であることを強調しておきたい。総合的なリスクはデータベースの手に入りやすさや費用に左右されること

もあり、リスク点数が低いものが必ずしも研究者の目的に最適であるとは限らないためである。

図 1 6 データベース選定時のリスク点数算出



※以下のステップ4-7は、本AMED研究班の検討の範疇外である。従ってステップ4-7の記載は本研究班での成果を反映したものではなく、一般的なRBAの手順を、RWDを用いた臨床研究に应用することを想定して記載していることにご留意いただきたい。

#### DB 選定時-RBA ステップ4：リスクのコントロール

##### <本ステップの目的>

これまでに挙げられたリスクをもとに、リスクを軽減する方法を検討する。

##### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

##### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表

##### <本ステップ終了時の成果物>

データベースの点数比較表(更新版)、リスク低減策の計画書等

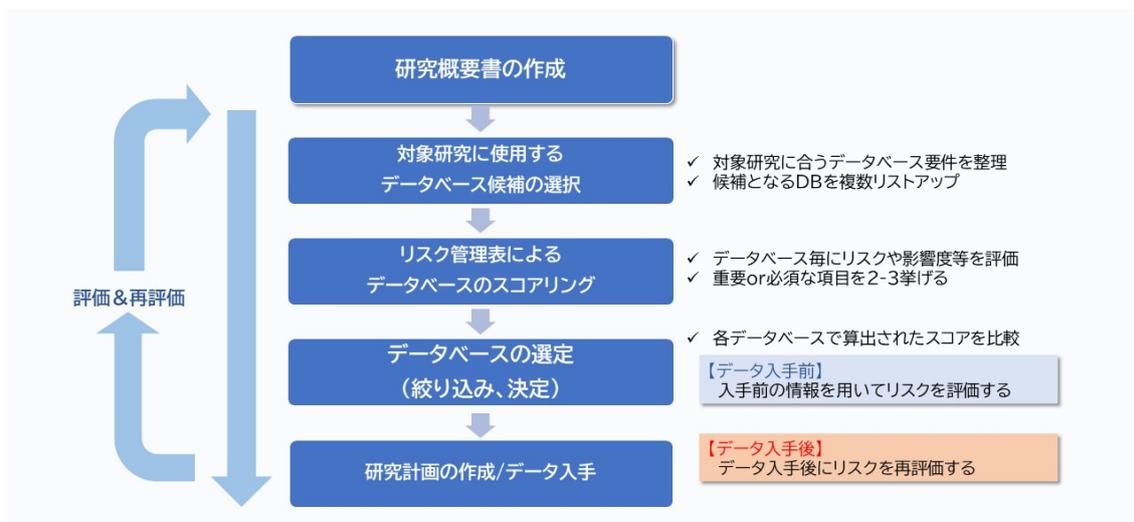
### <手順と具体例>

これまでのステップで挙げられた CtQ やその原因、対応法、リスクスコアに関して、データベース選定のプロセスでは、データベース入手後にデータベースの詳細を確認し、選択したデータベースで良いのか、データベースを変更するか、あるいはデータベースに適合する形で評価項目を変えることが中心となることを念頭に置きたい。データベース選定の RBA 実装では、データベース入手の前と後でその適合性について検討を繰り返し行い、必要に応じてデータベースの点数を再計算する、あるいは低減策の計画書を作成する(図 17)。

## DB 選定時-RBA ステップ 5：リスクコミュニケーション

### <本ステップの目的>

図 17 RWD 研究におけるデータベース選定のポイント



研究者や研究に関わる者の中で品質マネジメントの内容を共有する。

### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表

### <本ステップ終了時の成果物>

コミュニケーションログ

### <手順と具体例>

まず、研究者は、リスク管理表が共有されていることを確認する。その上で、研究実施中に定期的にリスクレビューの結果が共有されているかを確認する。各会議の議事録など、コミュニケーションログを作成することが重要である。

## DB 選定時-RBA ステップ 6：リスクレビュー

### <本ステップの目的>

リスクコントロールの手段やその有効性が適切に維持されているかどうかを確認することを目的とする。

### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表、リスク低減策の計画書等

### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表(改訂版)

### <手順と具体例>

リスク管理表に記載されたリスクが問題になっていないか、低減策が実行されているかどうかを定期的にレビューする。データベースの内容と研究目的が適合しているかを中心に確認する。

## DB 選定時-RBA ステップ 7：リスク報告

### <本ステップの目的>

研究を通して、品質マネジメントがどのように保証され、維持されたかを示すことを目的とする。

### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表(改訂版)、 コミュニケーションログ

#### <本ステップ終了時の成果物>

総括報告書もしくは品質マネジメントの取り組みを記録した文書

#### <手順と具体例>

研究の終盤あるいは終了時に、研究で行った品質マネジメントの取り組みを総括し、総括報告書に記載するかどうかを議論する。ただし、RWDを用いた臨床研究の場合には必ずしも総括報告書を作成するとは限らないため、各研究に応じて対応する。

### 5.3 研究計画書作成段階の RBA

#### 研究計画作成段階-RBA ステップ1：重要なプロセス及びデータの特定

#### <本ステップの目的>

研究を立案する段階で想定し得る重要なプロセスとデータ、特に重要なもの(CtQ)を挙げる。

#### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

研究計画概要書(研究骨子、研究コンセプト)

#### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表(重要なプロセス及びデータ、CtQ)

#### <手順と具体例>

本ステップでは、研究概要書をもとにして、重要なプロセスとデータをリストアップする。重要なプロセスとデータの中から、特に CtQ として扱う項目を抽出する。「疾患 A の医療連携課題の解決を目標とした疫学調査」を例にとって以下の項目を列挙し、リスク管理表を作成した(表 4)。RWD を用いた臨床研究においては、被験者は既に通常の医療行為が行われており、研究のために新

たな介入が行われることはない。またこの事例の場合は個人情報保護のため匿名化されているため、「被験者保護」については達成が容易であると言える。従って、本事例では「研究結果の信頼性」がより重視されることとした。すなわち、母集団代表性のあるサンプルが得られるか、十分なサンプルサイズを確保出来るかどうか、想定する主要評価項目を十分に評価することが出来るかどうか、介入効果を推定しようとする場合に調整すべき変数(交絡因子)を十分に評価することが出来るかどうかに関連するようなデータ、プロセスが重視される。

表 4 研究計画書作成前に完成したリスク管理表例

重要なデータ	重要なプロセス	CtQとして扱うか	理由	品質許容限界のパラメーター
DBの正確性(DBの品質)	DBに含まれるデータの妥当性・信頼性・頑強性について確認する。(Validation 研究の有無の確認・データモニタリング実施手順の確認・データ登録プロセスを確認する(原資料は何か、どのようなプロセスを経てDBに登録されたか))	扱わない		
疾患の診断年	DB内の項目を確認する	扱わない		
患者年齢	DB内の項目を確認する	扱わない		
患者数	疾患患者をどの程度網羅しているかデータ特性の確認	扱う	研究結果の信頼性の確保	研究対象疾患の患者全体に対する本研究の対象患者の位置づけを説明できる
専門医療機関と非専門医療機関の識別	DB内の項目を確認する、専門医療機関リストと照合する	扱う	研究結果の信頼性の確保	データ欠損が10%未満
治療内容	データ入力方法を確認する ✓ 対象期間内に一度でも使用されれば、その薬剤を使用したとされるか？ ✓ あるいは一定期間使用された場合に薬剤使用したとされるか？	扱う	研究結果の信頼性の確保	データ欠損が10%未満
重症度	データベース内で重症度に関するデータをどう持っているかを確認	扱う	研究結果の信頼性の確保	データ欠損が10%未満
サンプルサイズ	サンプルサイズはエンドポイント評価に十分か？	扱わない		
患者の同意と個人情報保護	DB管理元に個人情報の保護に関する法律その他適用される規制に従って、DBにデータを提供している患者の同意に関する要件・手順が正しく規定されていることを確認する	扱わない		
評価方法、データ	評価方法(統計手法)はオーソドックスなものか？ (一般に受け入れられているような手法か、解析に関して専門家が居るか)	扱わない		

 **事例)疾患A(指定難病)の治療実態に関する研究を計画する場合**

**研究計画作成段階-RBA ステップ2：リスクの特定**

**<本ステップの目的>**

ステップ1で特定された CtQ(重要なプロセス及びデータ)の中からリスクを特定し、リスクへの対策が取れるレベルまで具体化する。

**<実施者>**

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

**<本ステップにおける参考資料>**

研究計画概要書(研究骨子)、ステップ1でリストアップされた重要なプロセス及びデータ

### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表

### <手順と具体例>

ステップ1でリストアップされた重要なプロセス及びデータの中からリスクとして扱う必要がある項目を抽出する。リスクとして扱う場合には、何故リスクとして扱う必要があるのかについてその理由を明らかにし、さらにその許容限界についても事前に決定しておくことが望ましい(表4)。RWDを用いた臨床研究の場合、主要評価項目やそれ以外の重要な変数(交絡因子など)についてどの程度の欠測であれば許容出来るか(QTL)についてあらかじめ研究チーム内で決定しておくことも重要である。本ステップを終えることでリスク管理表が完成する。

## 研究計画作成段階-RBA ステップ3：リスクの評価

### <本ステップの目的>

ステップ2までで特定されたそれぞれのリスクについて、それらが顕在化した場合に「被験者保護」及び「研究結果の信頼性」に及ぼす影響度、発生する可能性、顕在化の可能性についてスコアをつけ、総合スコアで各リスクを定量化する。

### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

### <本ステップにおける参考資料>

研究計画概要書(研究骨子)、リスク管理表

### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表(ステップ2)までに同定された各リスクの総合スコア

### <手順と具体例>

具体的なプロセスはデータベース選定のリスク評価と共通点が多いが、一部異なることもあるため下に再掲する。

特定された重要なデータ、プロセスについて影響度、発生する可能性、顕在化の可能性についてスコアをつける。

影響度、発生する可能性、顕在化の可能性については、明確な指標があるわけではなく、各研究の内容に応じて研究者間で個別に判断することになるが、概ね次の基準を参考にする。

i) 影響度：リスクが問題として起きた場合に、研究結果の解釈や信頼性に影響を及ぼす程度を指す。本研究班で作成したリスク管理表の雛形では大きいもの(5点)、小さいもの(1点)、その中間のもの(3点)を例としているが、適宜変更可能なシートも作成しているので参考にされたい。

ii) 発生する可能性：リスクが実際に問題として起きる、“起こりやすさ”を指す。本管理表の雛形では大きいもの(3点)、小さいもの(1点)、その中間のもの(2点)を例としているが、適宜変更可能なシートも作成している。

iii) 顕在化の可能性：リスクが問題として表面化、露見する可能性を指す。本管理表の雛形では、顕在化することが困難なもの(3点)、容易なもの(1点)、その中間のもの(2点)を例としているが、適宜変更可能なシートも作成している。

また、研究の実施上の重要度に応じた係数を乗ずることも適宜検討されたい。データベース選定の際には重要度に合わせて0.5、1、2としたが、研究実施上のリスクについては特に重要と思われる3項目に2を乗ずる形とした(表5)。こちらも研究計画に合わせて適宜変更して使用されたい。各リスクの影響度、発生する可能性をプロットできる表も作成しているので併せて活用されたい(影響度-発生可能性表)(図15)。点数の付け方は本研究班で決定した例であり、研究に応じて変更して使用できる。

表5 各リスク項目の影響度・頻度・検出性の確認

重要なデータ	リスクの特定	① 影響度	② 発生する可能性	③ 顕在化の可能性	④-② 係数あり	合計	リスク順位
		低:1 中:3 高:5	低:1 中:2 高:3	低:3 中:2 高:1	Top3 項目のみ ×2		
① 患者数	患者情報(患者数)を把握できない	5	1	1	-	5	6
	医師が記入方法(入力方法)を間違える	1	1	1	-	1	7
② 専門医療機関と非専門医療機関の識別	専門医療機関と非専門医療機関の区別がつかない	5	2	3	2	60	1
	医師が記入方法(入力方法)を間違える	1	1	1	-	1	7
③ 治療内容	病態の治療法を正しく評価できない	5	1	1	2	10	5
	医師が記入方法(入力方法)を間違える	5	2	3	-	30	3
④ 重症度	病態の重症度を正しく評価できない	5	3	1	2	30	3
	医師が過大申告する	5	3	3	-	45	2

 事例)疾患A(指定難病)の治療実態に関する研究を計画する場合

## 研究計画作成段階-RBA ステップ4：リスクのコントロール

### <本ステップの目的>

評価によりリスクを低減すべきと判断された項目に対して、その方策を検討し、研究開始前に受け入れ可能なレベルにまでリスクを低減するための手順を示す。

### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

### <本ステップにおける参考資料>

研究計画概要書(研究骨子)、リスク管理表

### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表(リスク低減策)

### <手順と具体例>

これまでのステップで挙げられた CtQ やその原因、対応法を参考にして、研究計画の見直しを行う。この段階では、使用するデータベースは決定されることが多いと想定されるため、データベースに適合するような形で研究計画を見直すことがメインとなる。

ここでも指定難病データベースを用いた研究課題「疾患 A 診療の医療連携課題の解決を目標とした疫学調査」を例に挙げる。研究を立案する上で、研究者の最大の関心事項として「専門医療機関へ患者が集中しているのではないか？」が挙げられていた。この評価の際に、現在日本では疾患 A に対して専門医療機関の定義が存在していないことが判明した。すなわち、専門医療機関を非専門医療機関から区別する方法がないことになる。ステップ3においても、特に本項目が最大スコア(最もリスクが高い)と算出されており、リスクの低減が必要と判断された。疾患 A の臨床的な背景の中では、専門医療機関の多くが病床数の多い(大規模)病院であることが想定された。そこで当初の「専門医療機関へ患者が集中しているのではないか？」という課題を「大規模な病院に患者が集中しているのではないか？」という問いに置き換えることで、当初の意図を変えることなく評価が可能であろうと判断された(図 18)。また、副次評価項目についても 図 19 のように見直すことでリスクの低減を図った。すなわち、研究計画を見直したことになる。また、データベース選定の RBA ステッ

プ4に沿ってデータベース選定のリスク点数の見直しを行ったものも掲載している。本事例ではリスク点数に関してはRBA実装前後で変化はなかった。

図18 リスク対応と研究計画の見直し

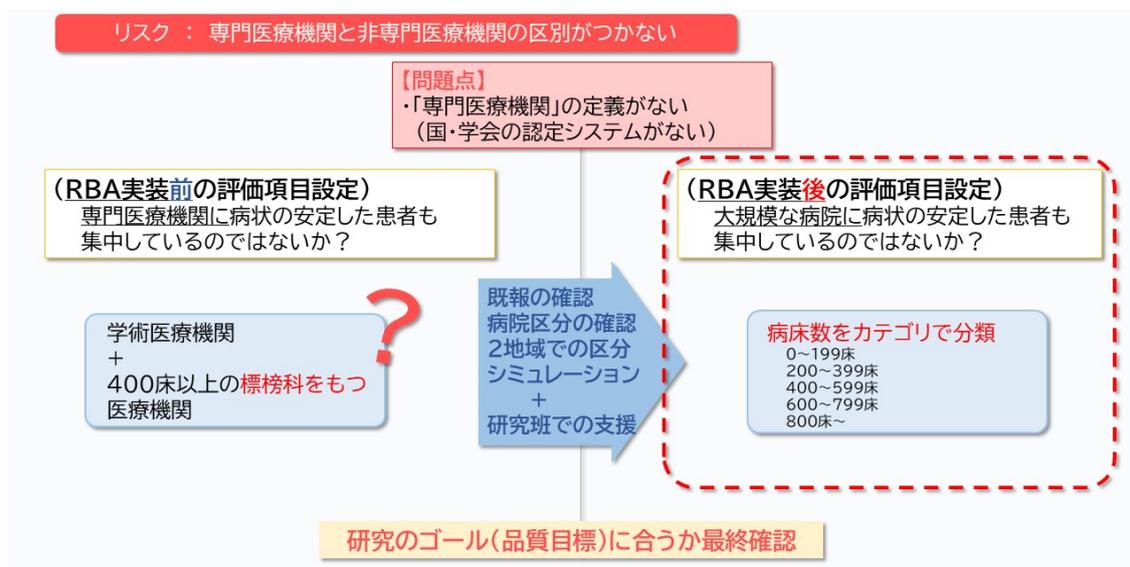


図19 RBA実装による研究計画の修正例

項目		RBA実装前	RBA実装後
研究計画	主要評価項目	医療機関区分(専門病院)	医療機関区分(病床数別)
	副次評価項目	就労世代(18歳~65歳)	就労世代(20歳~65歳)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(特定機能病院)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(学術医療機関)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(入院数)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(外科手術数)
	発症年齢検討	2018年度データ	2015年度データ
症例報告書		計画未	解析時は症例報告書 ⇨解析シートを作成
使用DBのリスクスコア (データベースB)		合計330.5点	合計330.5点 変化なし

RBA実装によってDB入手前に研究計画の見直しができる

事例)疾患A(指定難病)の治療実態に関する研究を計画する場合

以下のステップ（研究計画作成段階-RBA5～7）は、本AMED研究班の検討の範疇外である。従ってステップ5～7の記載は本研究班の成果を反映したものではなく、一般的なRBAの手順を、RWDを用いた臨床研究に応用することを想定して記載していることにご留意いただきたい。

### 研究計画作成段階-RBA ステップ5：リスクコミュニケーション

#### <本ステップの目的>

研究者や研究に関わる者の中で品質マネジメントの内容を共有する。

#### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表

#### <本ステップ終了時の成果物>

コミュニケーションログ（議事録など、情報伝達や共有の記録）

#### <手順と具体例>

まず、研究者は、リスク管理表が共有されていることを確認する。その上で、研究実施中に定期的なリスクレビューの結果が共有されているかを確認する。各会議の議事録など、コミュニケーションログを作成することが重要である。

### 研究計画作成段階-RBA ステップ6：リスクレビュー

#### <本ステップの目的>

リスクコントロールの手段やその有効性が適切に維持されているかどうかを確認する。

#### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表、リスク低減策の計画書等

#### <本ステップ終了時の成果物>

リスク管理表(改訂版)

#### <手順と具体例>

リスク管理表を踏まえた研究が施行されているかどうかを定期的にレビューする。研究を実施する上でリスクのコントロールに問題があると判断された場合には、研究計画・データベースの見直しを検討する必要がある。

### 研究計画作成段階-RBA ステップ7：リスク報告

#### <本ステップの目的>

研究を通して、品質マネジメントがどのように保証され、維持されたかを示す。

#### <実施者>

研究者、情報処理技術者(医療情報技師等)、生物統計家及び研究支援部門

#### <本ステップにおける参考資料>

リスク管理表(改訂版)、 コミュニケーションログ

#### <本ステップ終了時の成果物>

総括報告書もしくは品質マネジメントの取り組みを記録した文書

#### <手順と具体例>

研究の終盤あるいは終了時に、研究で行った品質マネジメントの取り組みを総括し、総括報告書に記載するかどうかを議論する。ただし、RWDを用いた臨床研究の場合には必ずしも総括報告書を作成するとは限らないため、各研究に応じて対応する。

#### 5.4 データ入手後のRBA(データの预处理～解析)

RWDを用いた臨床研究におけるデータ分析では前処理が8割と言われる程に、重要でありかつ労力を要する工程である。本研究班では指定難病データベースを用いた研究課題「疾患Aの医療連携課題の解決を目標とした疫学調査」の支援を行い、期間中に研究計画を立案し、可能な限りのRBAを実装し、評価項目の定義変更を行うなどのリスク低減を行った。

今回使用する指定難病データベースは指定難病の申請時に医師が記載する疾患名や治療内容(薬物治療や手術内容)がそのまま選択されているものと想定される。一方でレセプトやDPCデータでは疾患名はInternational classification of diseases (ICD)-10コードで、手術や薬剤に関してはKコードや請求のためコード等で管理されている。そのため、研究で対象とする患者像(例えば成人市中肺炎)や処置(カルバペネム系注射薬の処方)等の定義を、データベース上で記録されているコード(肺炎のICD-10コードやカルバペネム注射薬のレセプト電算処理システム用コード)に置き換え、対象となったコードの一覧を作ることによって、分析が可能になる。研究者は研究の対象となる疾患名、処置(手術や内視鏡・カテーテル・透析・リハビリテーションなど)、薬剤(点滴薬・内服薬)について漏れなくリストアップする必要がある。その際使用するデータベースと突合するためのコード(疾患名であればICD-10コード、手術であればKコードなど)を合わせてリストアップする必要がある。このリストアップが不十分な場合、データベースに当該データが含まれているにもかかわらず、該当症例をうまく組み入れることが出来ない、あるいは対象とする介入(手術・処置・薬剤)を十分に拾い上げることが出来ないこととなり、「研究結果の信頼性確保」に支障をきたす。このリスクを回避するためにも、現場に精通する医療者はそのドメインとなる知識を活かして疾患名や介入(手術・処置・薬剤)に漏れないよう留意する重要である。疾患名や介入(手術・処置・薬剤)のコーディングで分からない点があれば、実際には、検査や他の診療報酬点数から同定することが可能な場合があるので、各施設の診療情報管理士に教えを乞うのも一つの選択肢である。複雑な工程になるデータの预处理について、実際に行ったことを、研究ノートや分析スクリプトのコメントとして記録しておくことは重要である。

入手後のデータを俯瞰する上で重要なのが欠測値や外れ値の対応である。欠損値の割合や発生メカニズム、分析の目的などによって除外するか補完するかを研究チーム内で検討する。研究計画立案の段階で欠測値の取り扱いを決めていたとしても、実際にはデータ入手後でないと欠損値の割合や発生メカニズムは分からないことが多いと思われる。計画の段階では、いくつかの場合を想定しておくことが重要である。外れ値の対応についても実際には研究チームで

合議の元に決定されるのが良い。具体的な補完方法については本研究班での検討の範囲を逸脱するため、専門書に譲る。

データベースからデータを抽出する前に、仮説に基づいた統計解析計画書を作成し、計画書に基づいて分析を行うことが肝要である。計画にない検定を繰り返すことは、多重性の問題から認められない。「研究結果の信頼性確保」に直結する部分である。

## 6. 総括

本研究班では指定難病のデータベース研究をもとに、研究立案時の RBA 実装をもとに本説明書を作成した。研究実施時の RBA 実装や、レセプトや DPC データで課題となる疾患名定義に関するリスクの議論が限定的であったことを改めて本説明書の限界として挙げておく。今後様々な RWD を用いた臨床研究の RBA 実装を行う中でこれらとともに議論し、RWD を用いた臨床研究の RBA 実装をさらに発展出来れば幸いである。

## 7. 参考文献

1. Nichol AD, Bailey M, Cooper DJ; POLAR; EPO Investigators. Challenging issues in randomised controlled trials. *Injury*. 2010 Jul;41 Suppl 1:S20-3.
2. Purpura CA, Garry EM, Honig N, Case A and Rassen JA. The Role of Real-World Evidence in FDA-Approved New Drug and Biologics License Applications. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111:135-144.
3. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sorensen HT, von Elm E, Langan SM and Committee RW. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12:e1001885.
4. 康永秀生、他. *医療・ヘルスケアのためのリアルワールドデータ活用*: 中央経済社, 2020.
5. 独立行政法人 医療品医薬機器総合機構  
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html>
6. 公益社団法人日本薬剤学会 製剤処方・プロセスの最適化検討 FG 編著 *QbD に基づく医薬品開発* じほう, 2020.
7. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) ホームページ  
<https://www.amed.go.jp/program/list/16/01/004.html>
8. 厚生労働省 指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースに関するホームページ  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou\\_teikyo.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html)
9. 独立行政法人 医療品医薬機器総合機構  
<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0049.html>
10. 製薬協ホームページ 「ICH E6(R2)研修資料」  
[https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/ich\\_e6\\_r2.html](https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/ich_e6_r2.html)

## 9. 改訂履歷

2023年3月31日 第1.0版