令和4年(2022年)度 AMED 研究開発推進ネットワーク事業

実践編

リアルワールドデータ(RWD)研究における RBA(Risk Based Approach)の実装

横浜市立大学附属病院
次世代臨床研究センター
Y-NEXT
YCU Center for Novel and Exploratory Clinical Trials

国立大学法人 滋賀医科大学
SHIGA UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE

北里大学
KITASATO UNIVERSITY

令和5年(2023年)3月31日

本研修の内容

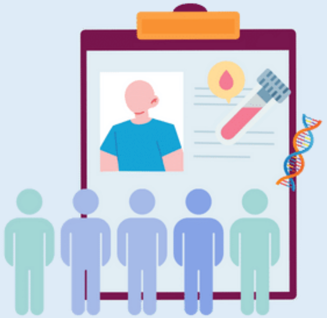
- RBAの全体像の解説
- RWD研究におけるRBA実装の具体例

● 本スライドの内容は、令和4年度国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(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)」での検討内容をまとめています。

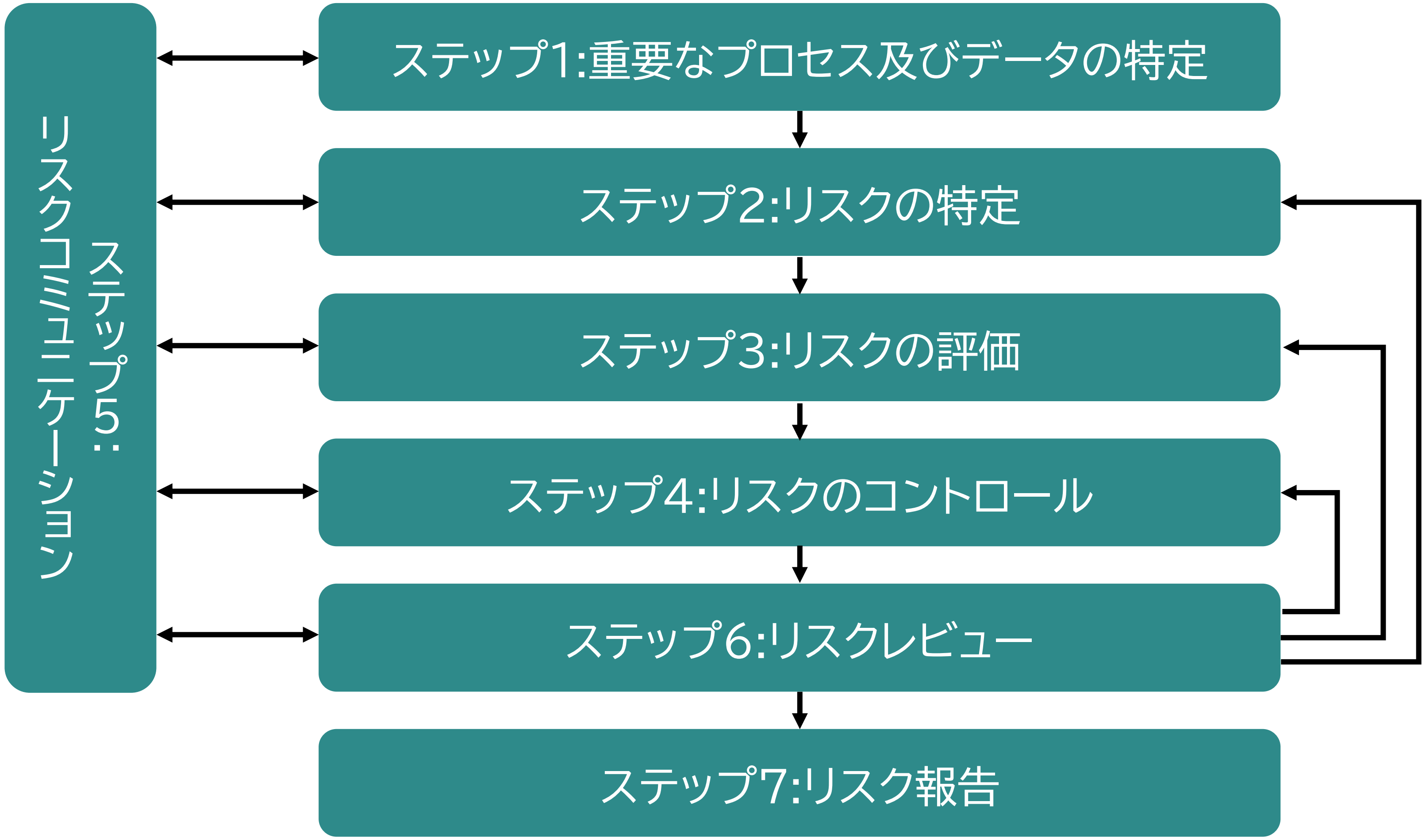
※全てのリアルワールドデータ研究、RBA実装にあてはまらない事項もあります。

RWD研究における RBAとは

-RBAの全体像とその位置づけ-



臨床研究におけるリスク管理の全体像



出所：日本製薬工業協会　医薬品評価委員会　臨床評価部会 「治験における品質マネジメントシステム(QMS)について」(2018)より引用一部改変

RBA実装のプロセス

①重要なプロセス及びデータの特定
治験実施計画書を作成する段階で、被験者保護と治験結果の信頼性確保のための重要なプロセスとデータを特定する

②リスクの特定
治験実施計画書ごとに、重要なプロセス及びデータに対するリスクを特定する

③リスクの評価
「問題が発生する可能性」「その問題の見つけやすさ」「その問題が被験者保護や結果の信頼性に及ぼす影響度」を考慮して、抽出したリスクを評価する

④リスクのコントロール
低減すべきリスクと受入れ可能なリスクを決定する

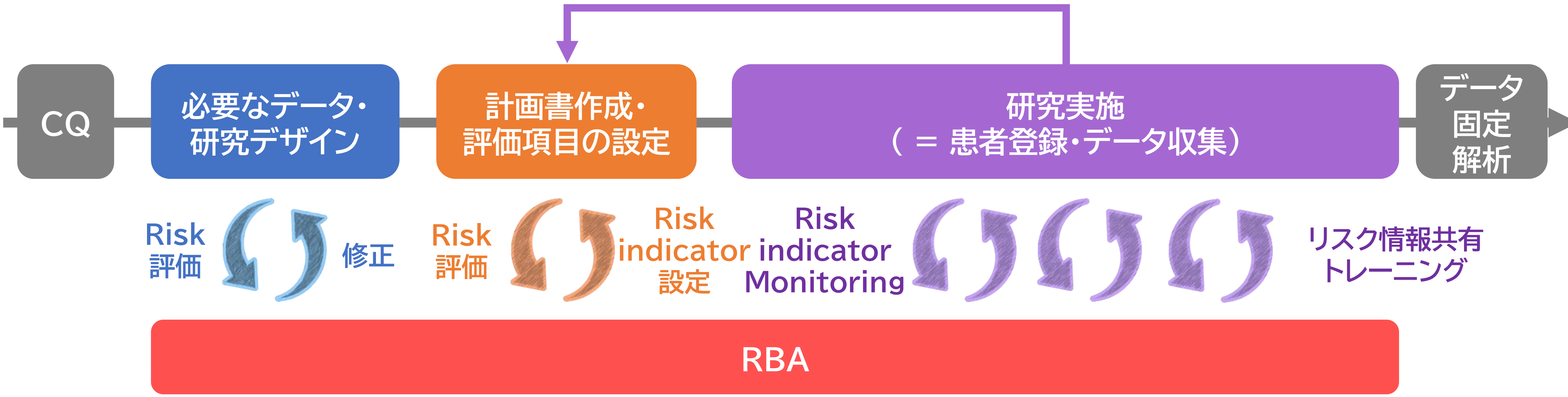
⑥リスクレビュー
リスクコントロール手段を定期的にレビューする

⑦リスク報告
治験で履行した品質マネジメントの取組を説明し、事前に規定した品質許容限界からの重要な逸脱と講じられた措置の要約を総括報告書に記載する

⑤リスクコミュニケーション
関係者に品質マネジメント活動の内容を伝達する
品質マネジメント活動を文書化する

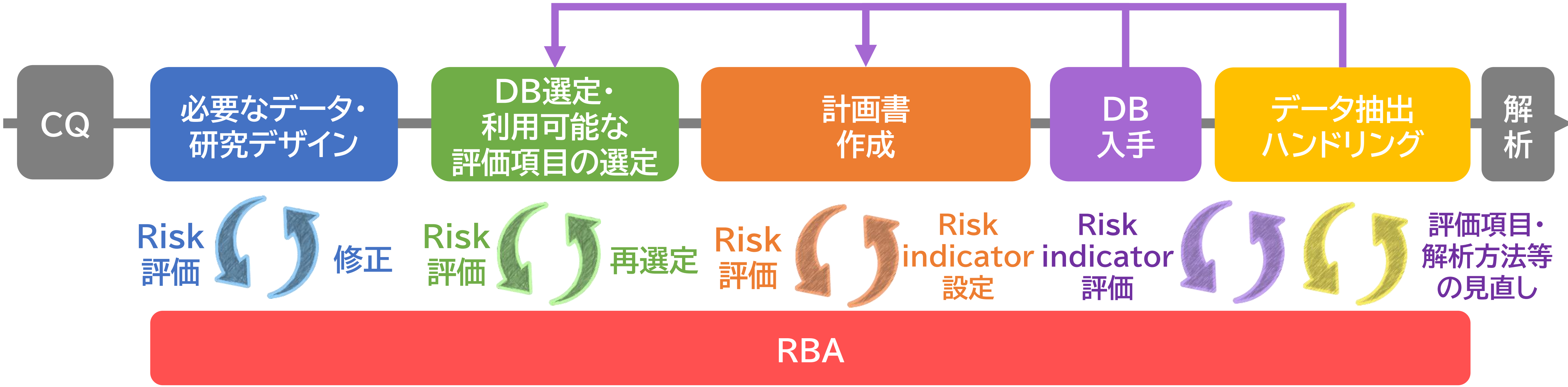
出所：RBA研修テキスト（令和3年度AMED成果物）

介入研究におけるRBAの流れ



- 研究者は想定されるリスクを勘案しながら評価項目を設定することが可能
- リスク低減策を設定し、研究実施中もリスクのモニタリングと対策を繰り返すことで、品質を保ち続ける
- リスクに対して様々な対応がとりうる
  e.g. 同意取得方法の工夫、評価方法の再検討、体制の整備など

RWD研究におけるRBAの流れ

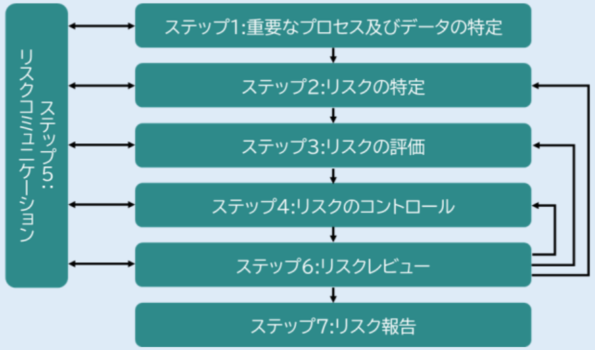


- 研究者は想定されるリスクを勘案しながら、利用できるDB(データベース)の中で評価項目を設定する
- リスクへの主要な対応策は、計画書の修正（評価項目の変更)やDB再選定となる
  介入研究に比較して、限定的なリスク評価、対策となる
- 研究計画時やデータベース選定時のリスクの評価、対策が重要となる

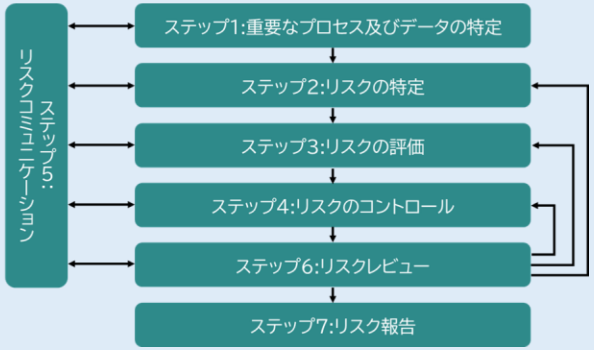
実践編

RBA実装の実際
-実事例を交えて-

①データベース選定



②研究立案・実施



RWD研究におけるRBA実装の流れ

①データベース選定

- ステップ1:重要なプロセス及びデータの特定
- ステップ2:リスクの特定
- ステップ3:リスクの評価
- ステップ4:リスクのコントロール
- ステップ6:リスクレビュー
- ステップ7:リスク報告

ステップ5:リスクコミュニケーション

②研究立案・実施

- ステップ1:重要なプロセス及びデータの特定
- ステップ2:リスクの特定
- ステップ3:リスクの評価
- ステップ4:リスクのコントロール
- ステップ6:リスクレビュー
- ステップ7:リスク報告

ステップ5:リスクコミュニケーション

RWD研究におけるRBA実装の流れ

①データベース選定

②研究立案・実施

ステップ5:リスクコミュニケーション

- ステップ1:重要なプロセス及びデータの特定
- ステップ2:リスクの特定
- ステップ3:リスクの評価
- ステップ4:リスクのコントロール
- ステップ6:リスクレビュー
- ステップ7:リスク報告

ステップ5:リスクコミュニケーション

- ステップ1:重要なプロセス及びデータの特定
- ステップ2:リスクの特定
- ステップ3:リスクの評価
- ステップ4:リスクのコントロール
- ステップ6:リスクレビュー
- ステップ7:リスク報告

実践編

RWD研究におけるデータベース選定

研究概要書の作成

対象研究に使用する
データベース候補の選択

- ✓ 対象研究に合うデータベース要件を整理
- ✓ 候補となるDBを複数リストアップ

リスク管理表による
データベースのスコアリング

- ✓ データベース毎にリスクや影響度等を評価
- ✓ 重要or必須な項目を2-3挙げる

データベースの選定
(絞り込み、決定)

- ✓ 各データベースで算出されたスコアを比較

【データ入手前】
入手前の情報を用いてリスクを評価する

研究計画の作成/データ入手

【データ入手後】
データ入手後にリスクを再評価する

評価&再評価

臨床医学系RWDで得られる主な情報

保険請求(DPC、特定健診、レセプトデータベース)

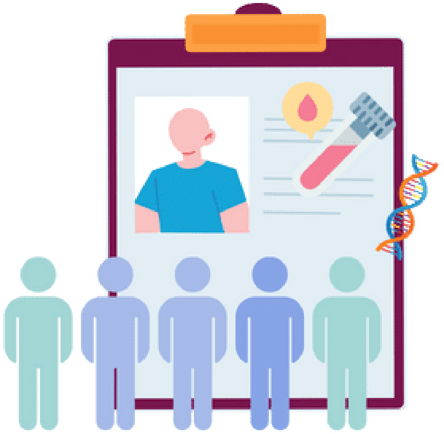
- レセプト傷病情報
- レセプト医学管理料情報
- レセプト手術情報
- レセプト診療行為情報
- レセプト特定器材情報
- レセプト医薬品情報
- 入退院情報
- 診療行為情報
- 施設情報
- 特定健診結果・指導内容

など

電子カルテ

- 患者情報
- 来院等情報(外来、入院、退院)
- 傷病情報(退院サマリ、病名オーダ)
- 処方情報(オーダ・実施)
- 注射情報(オーダ・実施)
- 検査情報(検体、放射線、生理、細菌など)

患者レジストリ

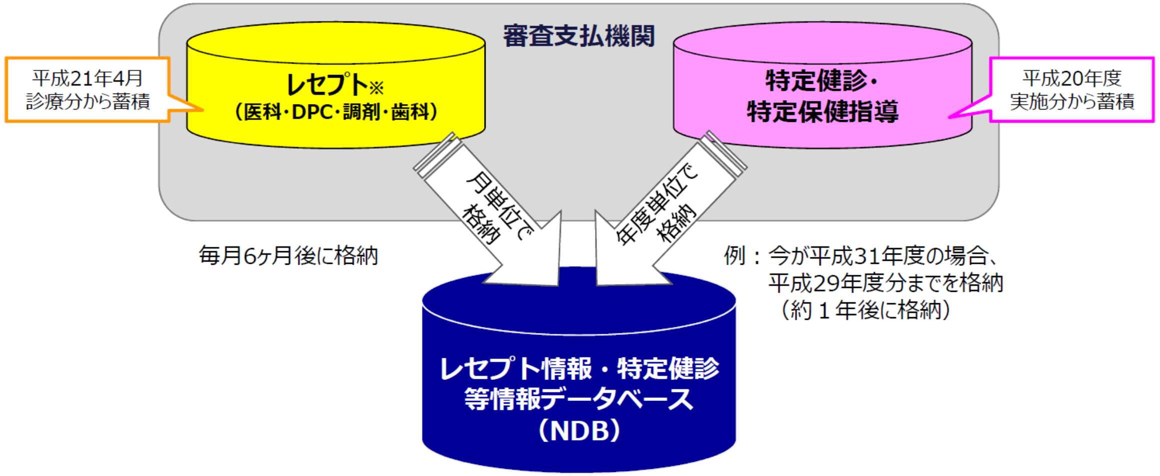


- 好発年齢
- 疾患の症状・合併症・死亡
- 主観的健康観
- 医療費
- 福祉サービス利用状況
- 医薬品の市販後調査 など

NDB(レセプト情報・特定健診等情報データベース)

保険請求データベース

【定義】保険診療を行った医療機関が保険者に診療報酬を請求するための明細書情報(レセプト情報)及び、特定健診・特定保健指導情報を格納したデータベース
【特徴】全レセプトの95%以上の情報を格納する悉皆性の高く、患者単位で突合してデータを縦断化することが可能である
【使用例(研究)】処置Aの術後肺炎発症予防の効果



※レセプト（ 正式名称「診療（調剤）報酬明細書」）とは、
医療機関等が患者負担額以外の負担分（保険者負担分、公費負担者分、高額療養費(現物高額)等）を保険者等に請求する「請求書（診療（調剤）報酬の明細）」です。

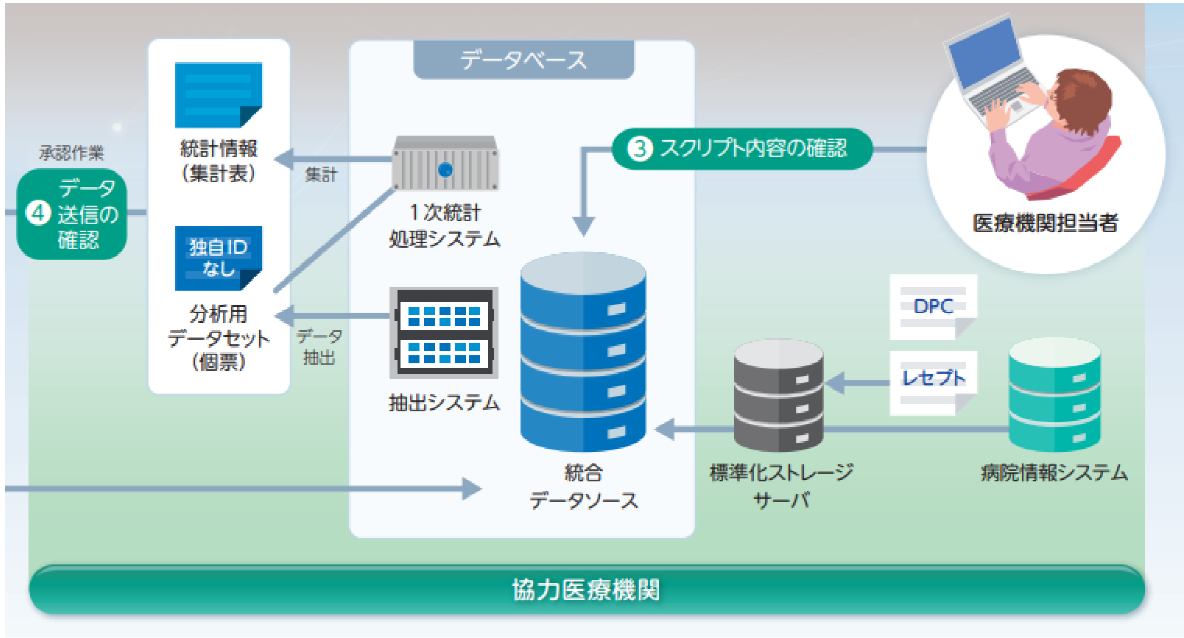
出所：「NDBの利用を検討している方へのマニュアル」(厚生労働省公表資料)
(https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000557476.pdf)

管轄		厚生労働省
データ種別		公的保険請求データ 特定健診情報
総登録者数		日本の総人口にほぼ近い
対象患者		医療保険を使用した患者、特定健診を受診した患者
データ範囲	カルテ	-
	(DPC)	-
	レセプト	●
	その他	特定健診データ
データ抽出が 完了するまでの期間		最短3ー4か月 (データ抽出条件により1年程度の可能性あり)
データ抽出者が 満たすべき要件		公的機関、行政、アカデミア/公的研究費による研究者
事前の倫理審査の要否		要
費用		有料(免除の規定はあり)
特徴		網羅する対象が広い 公的資金獲得した場合、費用の免除規定あり 手続きが多い データ入手まで時間がかかる

MID-NET(Medical Information Database Network)

**電子カルテ
データベース**

【定義】日本独自に開発された診断群分類DPC(Diagnosis Procedure Combination)を用いて急性期医療を担う医療機関等の診療情報を分類・収集したデータベース
【特徴】診療プロセス・データに加えていくつかの臨床情報が含まれる
【使用例(研究)】きわめて稀で重篤な合併症Bの発生割合の検討
急性期疾患Cに対する薬剤Dの有効性の検討



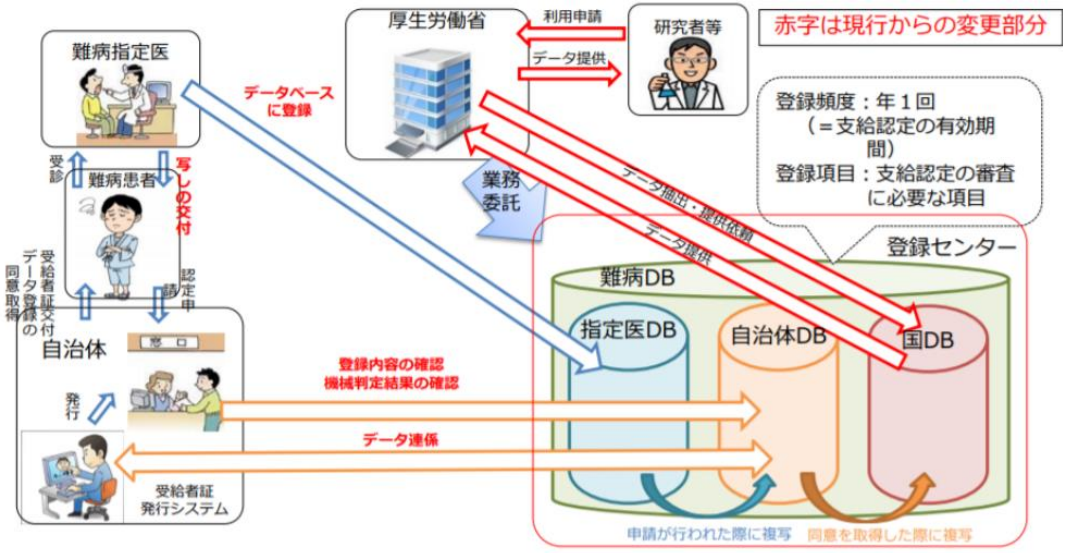
管轄		医薬品医療機器総合機構
データ種別		電子カルテを含むDB
総登録者数		570万人 (2021年12月時点)
対象患者		協力医療機関(23施設)を受診した患者
データ範囲	カルテ	●
	(DPC)	●
	レセプト	●
	その他	
データ抽出が完了するまでの期間		約5か月
データ抽出者が満たすべき要件		公的研究費による研究者 厚労省や医薬品製造販売承認目的とした利用
事前の倫理審査の要否		要
費用		有料 (1000～2100万円 /調査　2年以内)
特徴		カルテ、レセプトが1つにまとまっている 登録コードなどが整備されている 抽出者が限られる 費用がかかる 一部オンサイト対応要(データ処理)

出所：MID-NET　パンフレット（https://www.pmda.go.jp/files/000233711.pdf）より抜粋

指定難病患者データベース

患者レジストリ

【定義】指定難病患者の申請情報を収集し、詳細なデータを多くの医療施設から特定の目的のために収集・登録したデータベース
【特徴】指定難病の患者情報をもち、罹患率や有病率を調べたり、疾患の経過や予後を把握したりするために有用である。
【使用例(研究)】手術方法Eのリスクモデルの作成
感染症パンデミックが外科的処置に与えた影響の検討



管轄		厚生労働省
データ種別		患者レジストリ(国)
総登録者数		不明
対象患者		各疾患によって異なる 受給者認定者のみ
データ範囲	カルテ	-
	(DPC)	-
	レセプト	-
	その他	臨床調査個人票 医療意見書
データ抽出が完了するまでの期間		最短4か月
データ抽出者が満たすべき要件		厚労省・文部科学省等の科研費の補助を受ける者
事前の倫理審査の要否		要
費用		無料
特徴		疾患に特化した重症度 治療内容・検査値を含む 抽出者が限られる 手続きが多い データ入手まで時間がかかる

出所: 難病対策委員会 2020年1月31日資料
(https://www.mhlw.go.jp/content/10905000/000590897.pdf)

RWD研究のRBA実装体制(例)

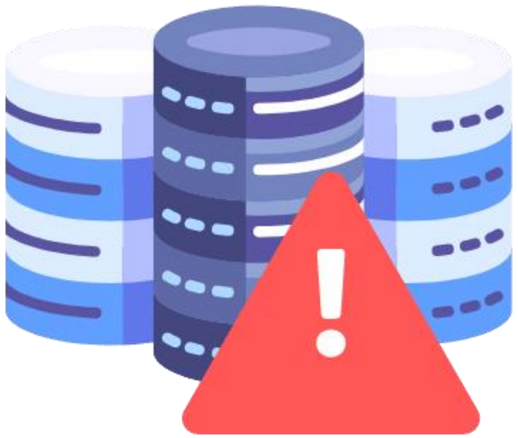
研究計画(案) → リスク管理表を用いたリスク精査・計画の見直し → 研究計画(最終)

複眼的な視点からの確認

研究チーム		対象研究に合うデータベース選定	重要な項目に関するCtQ特定	リスクの特定原因と影響の同定	追加リスクの確認(多様な目線)
研究機関内の支援体制	研究者	◎	◎	◎	—
研究機関内の支援体制	信頼性保証の専門家	○	◎	○	—
研究機関内の支援体制	ARO(臨床研究支援組織)	○	○	◎	—
研究機関内の支援体制	生物統計家 データ専門家	◎	○	○	—
連携機関	他の医療機関 研究機関の医療専門家	—	—	—	◎

プロジェクト実施および品質管理に関する実効性のある具体的な方針

データベースに関するリスク



システムレベル RWD研究全般に関わるリスク → **DBの品質**

- ✓ DBの品質(正確性, 完全性, 透明性)
- ✓ 費用, 時間, データクリーニングの有無　　　など

プロジェクトレベル プロジェクト特有のリスク → **DBの適合性**

- ✓ 対象患者やその患者数が適切か
- ✓ 評価項目が得られるか　　　など

リスク管理表を用いたデータベース評価

【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	**●DBの品質** DBの正確性 DBの完全性 DBの透明性 ●その他システムレベル データ種別(カルテ、レセプト、DPC、検査値等) データ抽出費用(データ申請~抽出まで) データ抽出条件 データcleaning有無 データ抽出までの時間 ・・・										
プロジェクトレベル ※対象研究特有	**●DBの適合性** 立案段階で入手できるDB範囲 DB内の患者層 DBの充足性 DBの適時性 DBの比較可能性 DBの一般化可能性・代表性 ●その他(プロジェクトレベル) 疾患の重症度 疾患診断 診断年 医療機関情報 疾患 治療方法 個人情報保護への配慮 データ提供した患者の同意に関する要件 データの年代 解析結果 チーム編成 ・・・										

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

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

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挙げるとよい

データベース選定時のリスク点数算出

項目	説明	点数
影響度	研究結果の解釈や信頼性に影響を及ぼす程度	大きいもの(5点) 小さいもの(1点) その中間のもの(3点)
✖		
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"	大きいもの(3点) 小さいもの(1点) その中間のもの(2点)
✖		
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	大きいもの(3点) 小さいもの(1点) その中間のもの(2点)
✖		
係数	対象事業において重視する場合に加点	重視する(2点) 重視しない(0.5点) その他(1点)

点数の付け方は研究に応じて変更可能

リスク可視化ツールの活用

影響度 ＼ 発生可能性	小	中	大
大	• データ抽出費用 • データを提供した患者の同意と個人情報に関する要件 • データ内の対象患者が適切であるか • DBの充足性 • 疾患の重症度 • 医療機関情報 • 疾患　治療方法	• DBの完全性 • 解析結果 • チーム編成	• DBの正確性 • データクレンジングの有無 • データ抽出条件 • データ抽出までの時間 • DBの適時性
中		• 疾患診断　診断年	
小	• データの年代	• DBの透明性 • DBの一般化可能性・代表性	

研究者、研究支援者が
共通のツールで対話し
共通認識を持つ

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

リスク可視化ツールの活用

リスク管理表を用いたデータベース評価

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

データベースを選定

※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

DB選定と計画修正を繰り返して最適化(図は再掲)

評価＆再評価

研究概要書の作成

↓

対象研究に使用する
データベース候補の選択

- ✓ 対象研究に合うデータベース要件を整理
- ✓ 候補となるDBを複数リストアップ

↓

リスク管理表による
データベースのスコアリング

- ✓ データベース毎にリスクや影響度等を評価
- ✓ 重要or必須な項目を2-3挙げる

↓

データベースの選定
(絞り込み、決定)

- ✓ 各データベースで算出されたスコアを比較

【データ入手前】
入手前の情報を用いてリスクを評価する

↓

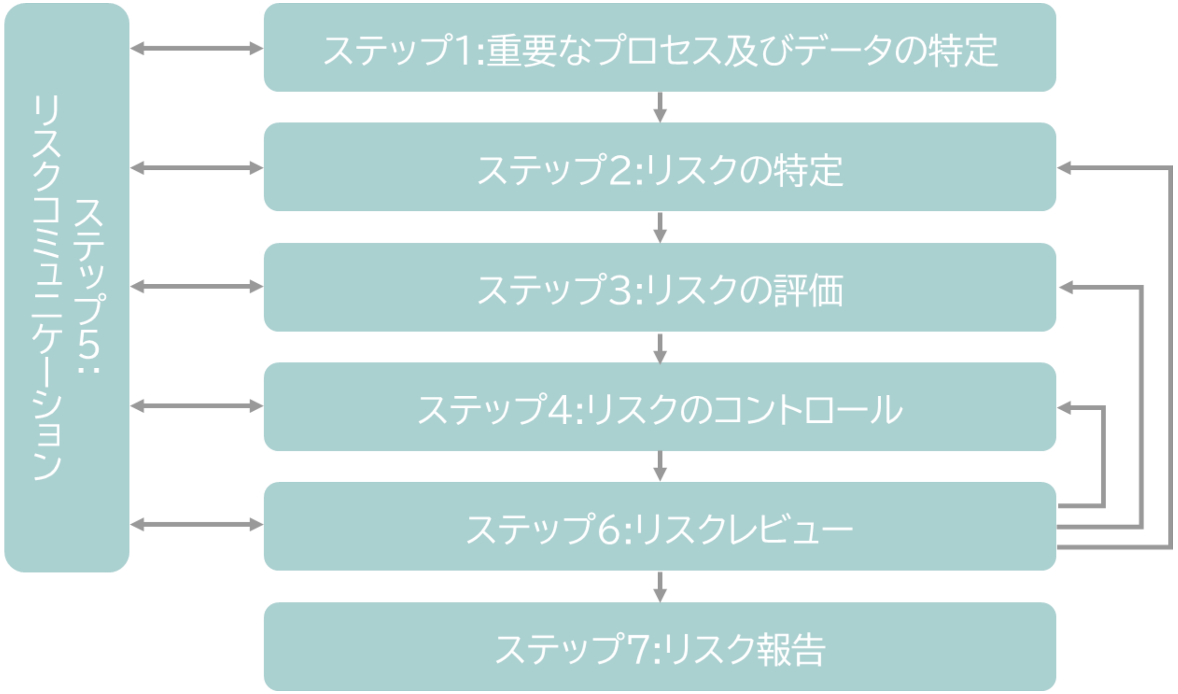
研究計画の作成/データ入手

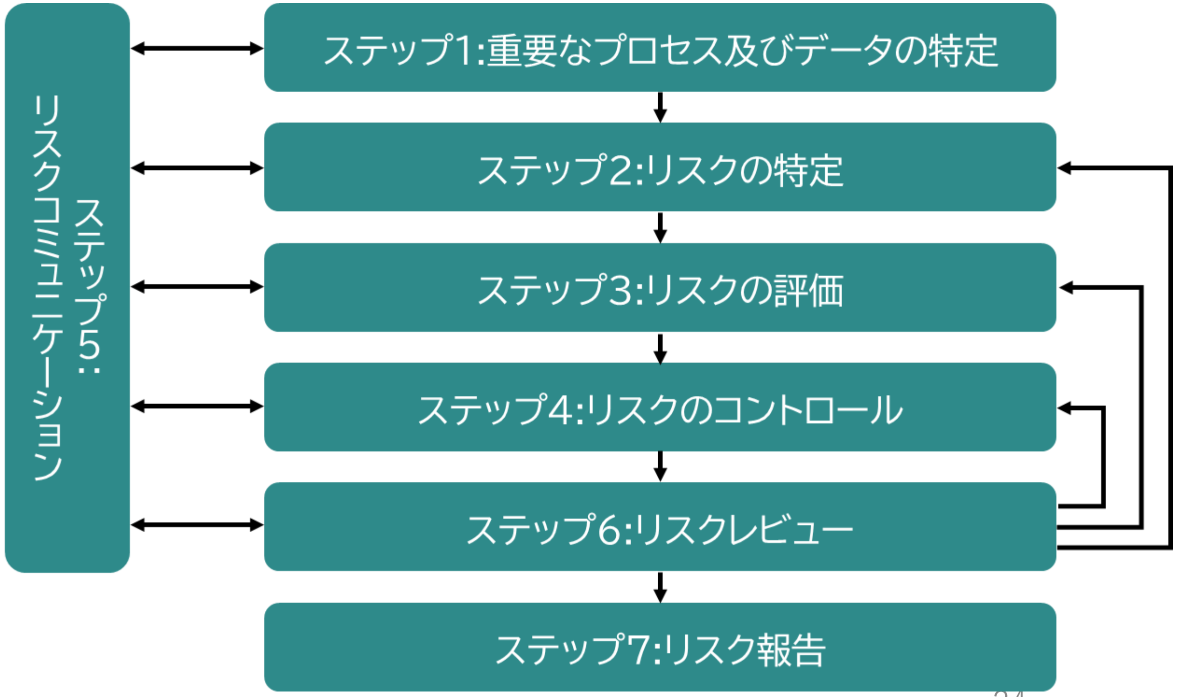
【データ入手後】
データ入手後にリスクを再評価する

RWD研究におけるRBA実装の流れ

①データベース選定

②研究立案・実施





重要なデータ/プロセス/CtQ

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いるか)	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

CtQおよびリスク(原因・影響)の同定

	重要なデータ	重要なプロセス	リスクシナリオ	リスクの特定	原因	影響
①	データベース内の患者数	データ特性を確認する ✓ 患者をどの程度網羅しているか	主要評価項目に関するデータが不十分であり研究結果に影響を与える	患者情報(患者数)を正しく把握できない	①一部の患者集団のみ登録されている ②疾患定義が正確ではない ③事前のDBの調査不足 ④誤ったDB選定	主要評価項目の欠測、実行不能、結果のバイアス
				医師が記入方法(入力方法)を間違える	①記入方法を理解していない ②記入マニアルが整備されていない ③調査票が現在の医療状況にあっていない ④医療機関の規模や専門性 ⑤入力ミス	
②	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等と照合する	主要評価項目に関するデータが不十分であり研究結果に影響を与える	専門医療機関と非専門医療機関の区別がつかない	①使用するDBでは医療機関の区別がされていない ②事前のDBの調査不足 ③誤ったDB選定	主要評価項目の欠測、実行不能、結果のバイアス
				医師が記入方法(入力方法)を間違える	①記入方法を理解していない ②記入マニアルが整備されていない ③調査票が現在の医療状況にあっていない(更新されていない) ④医療機関の規模や専門性 ⑤入力ミス	
③	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	治療薬の収集範囲及び収集期間が不明である	病態の治療法を正しく評価できない	①収集期間がDBにより異なる ②事前のDBの調査不足 ③誤ったDB選定	主要評価項目の欠測、実行不能、結果のバイアス
				医師が記入方法(入力方法)を間違える	①記入方法を理解していない ②記入マニアルが整備されていない ③調査票が現在の医療状況にあっていない(更新されていない) ④医療機関の規模や専門性 ⑤入力ミス	
④	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する	主要評価項目に関するデータが不十分であり研究結果に影響を与える	病態の重症度を正しく評価できない	①使用するDBに重症度の情報がない ②事前のDBの調査不足 ③DB選定ミス	主要評価項目の欠測、実行不能、結果のバイアス
				医師が過大申告する	①医師が助成を通すために重症に申告する傾向にある	

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

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 低:1 中:3 高:5	②発生する可能性 低:1 中:2 高:3	③顕在化の可能性 低:3 中:2 高:1	④−2 係数あり Top3項目のみ×2	合計	リスク順位
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

対象研究の実態に合い
運用できる雛形を作成

RBA実装による研究計画の見直し例

項目		RBA実装前
研究計画	主要評価項目	医療機関区分(専門病院)
	副次評価項目	就労世代(18歳~65歳)
	副次評価項目	設定なし
	副次評価項目	設定なし
	副次評価項目	設定なし
	副次評価項目	設定なし
	発症年齢検討	2018年度データ
症例報告書		計画未
使用DBのリスクスコア(データベースB)		合計330.5点

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

RBA実装による研究計画の見直し例

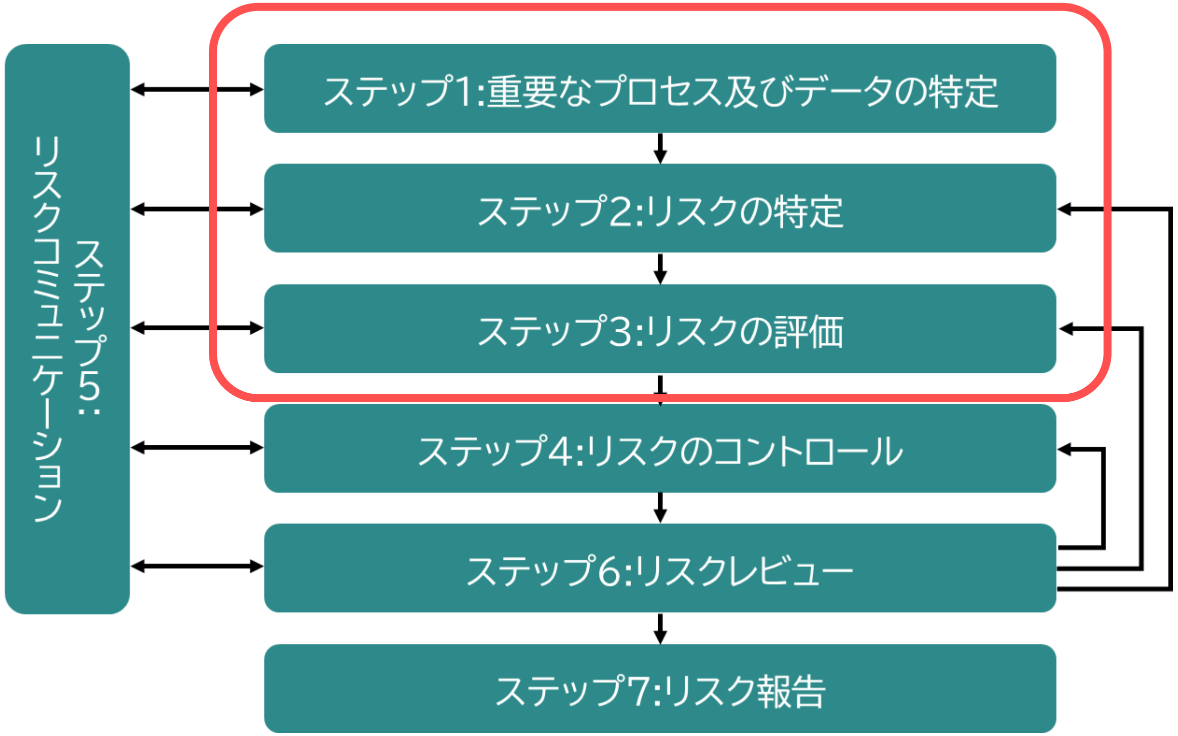
項目		RBA実装前	RBA実装後
研究計画	主要評価項目	医療機関区分(専門病院)	医療機関区分(病床数別)
	副次評価項目	就労世代(18歳~65歳)	就労世代(20歳~65歳)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(特定機能病院)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(学術医療機関)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(入院数)
	副次評価項目	設定なし	医療機関区分(外科手術数)
	発症年齢検討	2018年度データ	2015年度データ
症例報告書		計画未	解析時は症例報告書 ⇨解析シートを作成
使用DBのリスクスコア (データベースB)		合計330.5点	合計330.5点 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

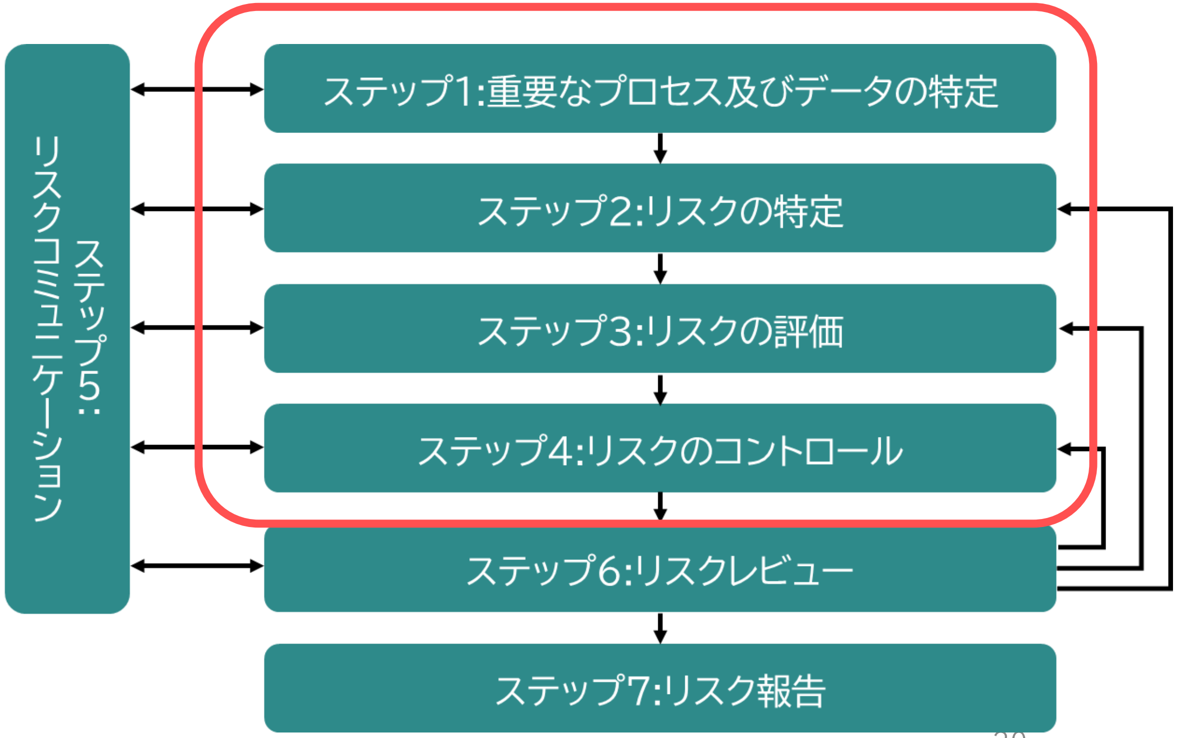
事例)疾患A(指定難病)の治療実態に関する研究を計画する場合

RWD研究におけるRBA実装の流れ

①データベース選定



②研究立案・実施



RWD研究でRBAを実装するメリット

✓ 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

その他補足事項

! 本研修で提示している事例等の限界

- 本研究班では疾患レジストリをもとに研修資料を作成したが、レセプト・DPCなどのDBでは、病名の正確性が大きなリスクとなる可能性があることをご留意いただきたい
- その他、DBや研究により他のリスクがある可能性がある
- 今後本資料を用いてRWD研究に対するRBAを様々な研究で実装し、改善を行う必要がある