

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04496

研究課題名（和文）リアルワールドデータ品質評価指標の構築と臨床研究への応用

研究課題名（英文）Establishing Quality Indicators of Real-World Data and Leveraging Use in Clinical Research

研究代表者

山田 知美（Yamada, Tomomi）

大阪大学・医学部附属病院・特任教授（常勤）

研究者番号：60363371

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：リアルワールドデータ（RWD）を臨床研究に利活用する際には、“データが研究に耐える品質を伴っているか否か”を判断しなければならない。本研究では、「小規模」であるが「品質コントロールが可能」な臨床試験データと、「品質コントロールは不可能」であるが「大規模」な診療録データ（すなわちRWD）の両者を比較することにより、RWDの品質を確認・評価し、臨床研究に応用する際の注意点及び限界について検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品の臨床試験の実施基準であるICH-E6(GCP)の大改定により、臨床試験のデータ収集に代わる、あるいは補填するものとして、日常診療環境で得られるリアルワールドデータ（RWD）の利用の方向性が明示された。臨床試験で行うようなプロセス管理ができないRWDにおいては、研究の目的や仮説に合ったデータソースを選択し、品質を含むデータ特性を把握した上で利用することが重要となる。「RWDを活用する際に必要なデータ品質」を検討した本研究の成果は、RWDの適切な利用を促進し、エビデンスの創出や研究効率の向上、及び製造販売後調査の効率化に繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In order to utilize real-world data (RWD) in clinical research, it is critical to ensure that the data meet the quality standards suitable for the purpose of research. In the present study, we compared the quality of data obtained from clinical trials, which are relatively small but can be quality-controlled, to data obtained from medical records (RWD), which are large but cannot be quality-controlled. By evaluating the quality of RWD, we sought to determine the important considerations and limitations of using RWD in clinical research.

研究分野：生物統計学

キーワード：リアルワールドデータ 品質評価 臨床研究データ 診療録データ

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

2017年に改正 GPSP 省令（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令）が発出され、実際にデータを収集することなく、診療録、診療報酬請求書等に関する医療情報データベースを用いた製造販売後調査（製造販売後データベース調査）の実施が可能となった。加えて、ICH E6 (GCP) の大改訂により、臨床試験のデータ収集に代わる、あるいは補填するものとして、日常診療環境で得られるリアルワールドデータ（以下 RWD）の利用の方向性が明示され、規制環境下における RWD の利活用の門戸が大きく開かれることとなった。このように、RWD 利用に関する方向性が臨床試験や市販後調査に関して示された一方で、研究プロトコルとは別の目的で収集される RWD の特質から、臨床的妥当性やデータ品質といった克服すべき多くの課題が RWD にあることも知られている。しかし現状は RWD の利活用にあたり重要となるデータ品質の議論は十分に行われることがなく、ビッグデータ、機械学習や AI といった工学系、情報技術関連の研究が主であり、品質の問題は未解決の課題として残っている。そこで本研究では、データそのものの品質に目を向ける。

2. 研究の目的

本研究では、「小規模」であるが「品質コントロールが可能」な臨床試験データと、「品質コントロールは不可能」であるが「大規模」な診療録データ（すなわち RWD）の両者を比較することにより、RWD の品質を評価するための指標・基準を構築し、構築した指標や基準の妥当性評価、および臨床研究に応用する際の限界を明らかにする。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部にてデータマネジメント及び統計解析を担当した医師主導治験「食道亜全摘術を行う胸部食道癌患者における急性肺合併症に対する OSK-0028 の有効性及び安全性の検討（第Ⅱ相試験）」（以下 OSK-0028 治験）¹⁾ で収集したデータと、日常診療で得られた医療情報システム内のデータの双方を利用して、以下の視点で検討を行う。

(1) 症例の抽出可能性：

2014年4月1日～2020年3月31日に大阪大学医学部附属病院にて手術を行った患者のうち、治験プロトコルの適格基準に基づき設定したロジックを用いて医療情報システムから症例抽出を行い、治験症例が全例（47例）含まれるかを確認する

(2) データの抽出可能性：

治験のプロトコルに規定された観察・検査・評価項目のうち、RWD から抽出できる項目の割合（カバー率）を確認する

(3) 抽出したデータの一致性：

治験参加者 47 例を対象として、症例報告書のデータと RWD の一致性、及び不一致の理由を確認する

(4) 背景情報等の分布比較：

(1) で設定したロジックを用いて RWD から抽出した症例と治験症例について、背景情報等の分布を比較する

(5) アウトカム定義のバリデーション：

ロジスティック回帰分析を用いて「術後肺合併症の発現」を予測するアウトカム定義を作成し、モデルの妥当性を検討する

4. 研究成果

(1) 症例の抽出可能性：

DPC の主病名が「食道癌」である患者を抽出した後、胸部食道癌に対する術式によって絞り込み、

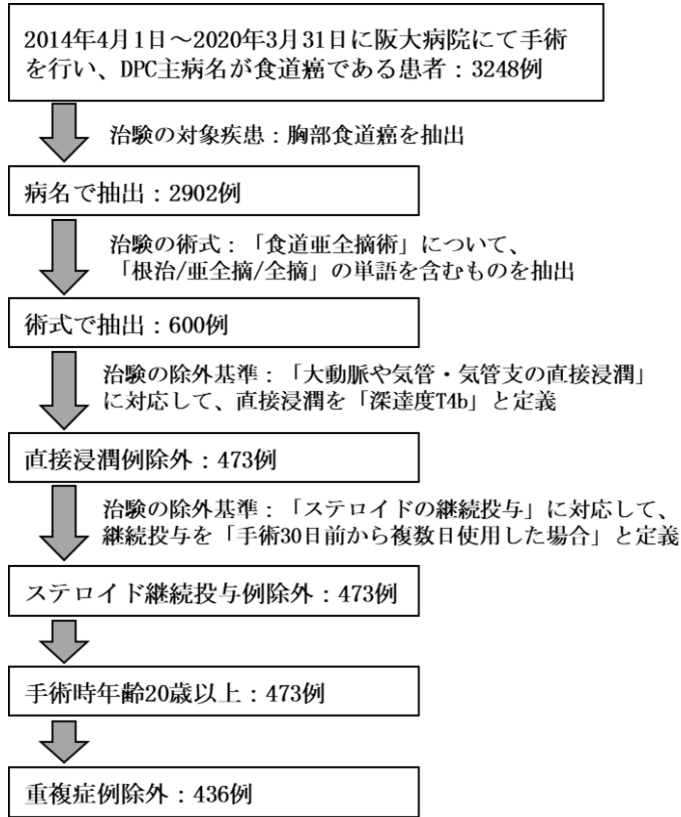


図 1: RWD からの症例抽出

治験プロトコルの選択基準・除外基準（一部読み替え・定義を作成）に該当するかを判断した。浸潤や重複癌の有無については電子カルテデータだけでは十分な情報を得られなかった為、がん登録データを用いた。

適格基準に該当する症例を抽出した後、重複症例を除外することにより、OSK-0028 治験の適格基準に準じる症例 436 例が抽出された（図 1）。

その中には、OSK-0028 治験症例 47 例のうち 41 例が含まれていた。抽出できなかった 6 例のうち 2 例は、「直接浸潤」を「深達度 T4b」と定義したことにより除外され、4 例は術式の記載が曖昧であった。

(2) データの抽出可能性：

OSK-0028 治験の CRF にて収集された項目のうち、有害事象、日付、治験薬情報を除く 129 項目について、RWD からの抽出方法を具体的に検討し、「抽出可能」、「手間（技術）や精度（信頼性）の問題はあるが、抽出可能」、「抽出不可能」の 3 通りに分類した。検討結果を表 1 に示す。

抽出可否	項目数 カバー率 (%)	主な項目	備考
抽出可能	72 (55.82 %)	患者基本情報、バイタルサイン、検体検査結果	
手間（技術）や精度（信頼性）の問題はあるが、抽出可能	39 (30.23 %)	レントゲン・CT による肺炎・無気肺の有無	自然言語処理を実施
抽出不可能	18 (13.95 %)	病巣数、リンパ節郭清程度等、手術合併症等の手術時情報、アレルギーの発症時期	

表 1：RWD 抽出の可否

(3) 抽出したデータの一致性：

① 血液ガス分析・血液学的検査・血液生化学検査・尿検査の一致性：

RWD の取り扱いについては、いくつかの取り決めを設定した（たとえば、ウロビリノーゲンの判定量「(+ -)」「(1+)」は「1：正常（基準値）」に、「2+」以上は「2：以上（基準外）」に読み替え、白血球分画は目視法のデータを採用し、存在しなければ機械法のデータを使用する等）。さらに、同一日に複数の検査オーダーがあった場合には、いずれかのデータが OSK-0028 治験データと一致すれば「一致」と判定した。

各項目ではほぼ 100% の一致割合が得られ、一致しなかったデータについては、四捨五入によるずれ（1%未満）のみであった。検査データ等の単純に抽出できる項目であっても、研究に活用する際には注意すべき点が多くあり、それらに対処すると高い一致率となった。

② 胸部 CT 検査による肺炎・無気肺判定の一致性：

放射線レポートの自然言語処理によるデータ抽出を実施した。放射線レポートは、主治医から放射線科の医師に依頼があった場合に作成されるが、放射線レポートが存在したのは 144 件であった。その中で、RWD からの抽出結果と OSK-0028 治験での判定結果が一致しなかった 27 件については、カルテレビューを行った。結果として、所見の抽出は出来ていたが、無気肺や肺炎の「軽快／疑い」を「無気肺、肺炎」として誤判定していたことがわかった。「疑い」の取り扱いに注意が必要であり、自然言語処理に、「否定／肯定」に関しては目視チェックを追加することにより、精度を上げることが可能と考えられる。

(4) 背景情報等の分布比較：

(1) で抽出した症例の RWD と OSK-0028 治験の CRF データを用いて、背景情報、手術情報、病理所見の分布を確認した。OSK-0028 治験の主論文¹⁾に掲載した背景情報の結果を、表 2 に示す。

表 2：背景情報の比較

項目	OSK-0028 治験の CRF	OSK-0028 治験症例の RWD	RWD
N	45	41	395
年齢	68.4±7.7	69.3±7.5	69.0±8.6
性別			
男性	38 (84.4%)	36 (87.8%)	318 (80.5%)
女性	7 (15.6%)	5 (12.2%)	77 (19.5%)
アレルギー			
あり	9 (20.0%)	4 (9.8%)	37 (9.4%)
併存症			
あり	37 (82.2%)	33 (80.5%)	372 (94.2%)
術前治療			
あり	33 (73.3%)	0 (0.0%)	32 (8.1%)
飲酒歴			
あり	39 (86.7%)	33 (80.5%)	188 (68.1%)
不明	0	0	119
喫煙歴			
あり	36 (80.0%)	24 (58.5%)	150 (54.4%)
不明	0	0	119
Performance Status (PS)			
0	38 (84.4%)	32 (80.0%)	126 (66.0%)
1	7 (15.6%)	6 (15.0%)	54 (28.3%)
2	0 (0.0%)	1 (2.5%)	10 (5.2%)
3	0 (0.0%)	1 (2.5%)	1 (0.5%)
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不明	0	1	204
身長[cm]	163.2±7.8	163.8±8.0	163.3±8.0
体重[kg]	59.2±10.2	60.5±10.2	55.9±10.5
BMI [kg/m ²]	22.1±3.0	22.5±2.9	20.9±3.2

「術前治療」について大きく異なる傾向がみられた。原因として、RWD では術前 3 か月前までを抽出の条件としたこと、治験では丁寧に情報を拾っている可能性等が考えられる。「アレルギー」については抽出の難しさが結果に現れた。「依存症」については、対象の違いである可能性（治験の症例選択に影響を受けた可能性）が高いと考えられる。飲酒歴、喫煙歴、PS については、RWD では欠測が多かった。

(5) アウトカム定義のバリデーション：

OSK-0028 治験（第 II 相試験）の次相では「術後肺合併症の発現」を主要評価項目に設定する計画であったが、術後合併症の Grading 規準として広く利用されている「JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）」は、主にどのような治療を行ったかに依って Grading 規準が定められている。すなわち、医療機関や医師によって治療判断が異なることもあるため、同じ容態の患者を同じ

規準で評価しているにも関わらず、異なる Grading で評価されるということが起こりうる。また、重症患者には治療的に、軽症患者には予防的にある同じ処置・手技を実施した場合には、明らかに容態が異なる患者であっても同一 Grade で評価されることもありうる。そのため、OSK-0028 治験では Clavien-Dindo 分類をそのまま適用するのではなく、治療前後の状況を確認し予防的処置か治療的処置かを判断した上で Grading を実施した。このような対応はデータの二次利用という立場からは不可能であり、Clavien-Dindo 分類以外の基準で判定できるアウトカム定義が必要となる。

そこで、OSK-0028 治験症例の CRF データを用いて、検査値データ（客観的な指標）から術後肺合併症の有無を予測するモデル（アウトカム定義）を構築し、(1)で抽出した症例を用いて予測モデルの妥当性を検証した。

バリデーション集団の正解アウトカム判定は、395 例からランダムに 250 例を抽出し、1 症例に対して 2 名の医師によるカルテレビューを行い、OSK-0028 治験と同様の基準に基づき決定した。

モデルの構築に用いたデータ項目は、術後 7 日目までの SpO2、PaO2、白血球数、体温、炎症マーカーとして CRP（各変数について、測定値に加え、最大値と最小値、変化の程度、カットオフ値による異常の有無を検討）、及び細菌感染症の指標として抗生剤の使用有無（切り替え）とした。アウトカム定義の作成においては、治験データに対してロジスティック回帰分析を適用した。変数選択にはステップワイズ法（変数増減の基準：p=0.05）を用いた。その結果、以下のモデル式が得られた。

$$\log \left(\frac{(\text{肺合併症発生確率})}{1 - (\text{肺合併症発生確率})} \right) = -3.60 + 0.30 \times (\text{術後 5 日目 CRP})$$

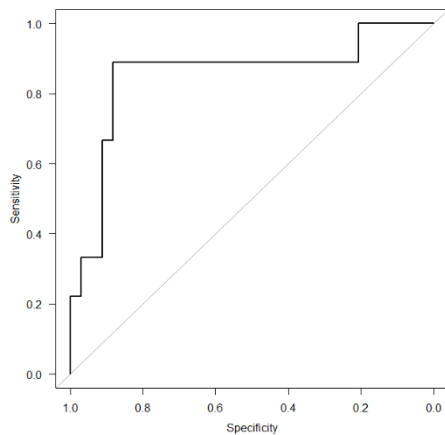


図 2：ROC 曲線

オッズ比は 1.35 (95%信頼区間：1.09-1.66)、ROC 曲線 (図 2) の AUC は 0.85、CRP のカットオフ値を 8.77 (座標左上からの距離が最小となる ROC 曲線上の点) としたときの感度は 89%、特異度は 88%であった。

術後 5 日目の CRP が 8.77 以上なら発症、8.77 以上でないなら非発症として、バリデーション集団を判定した結果を表 3 に示す。感度 54%、特異度 82%、正確度は 71% であった。

表 3：判定結果の分類表

アウトカム定義	正解	
	発症	非発症
発症	127	44
非発症	28	51
計	155	95

本研究では、治験データと比較するという方法を用いて RWD の品質について検討を行った。成果として、RWD を臨床研究に二次利用する際に必要となる工夫や注意点が浮き彫りとなった。研究目的に対して信頼できる（或いは信頼できない）RWD を特定し、不足する情報のみを CRF で収集して補填することにより、効率的な臨床研究の実施が可能と考える。

<引用文献>

- 1) Yamashita K, Miyazaki Y, Yamada T, Diki Y, et al. OSK-0028 in Patients With Esophageal Cancer Undergoing Esophagectomy: A Double-blind, Randomised Controlled Trial. ANTICANCER RESEARCH 41, 3875-3884, 2021. DOI: org/10.21873/anticancer.15182

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sugimoto K, Takeda T, Wada S, Yamahata A, Konishi S, Manabe S, Matsumura Y.	4. 巻 270
2. 論文標題 End-to-End Approach for Structuring Radiology Reports.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stud Health Technol Inform.	6. 最初と最後の頁 203 - 207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/SHTI200151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Kento, Takeda Toshihiro, Oh Jong-Hoon, Wada Shoya, Konishi Shozo, Yamahata Asuka, Manabe Shiro, Tomiyama Noriyuki, Matsunaga Takashi, Nakanishi Katsuyuki, Matsumura Yasushi	4. 巻 116
2. 論文標題 Extracting clinical terms from radiology reports with deep learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Informatics	6. 最初と最後の頁 103729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbi.2021.103729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wang B, Takeda T, Sugimoto K, Zhang J, Wada S, Konishi S, Manabe S, Okada K, Matsumura Y.	4. 巻 209
2. 論文標題 Automatic creation of annotations for chest radiographs based on the positional information extracted from radiographic image reports	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Computer Methods and Programs in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 106331
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cmpb.2021.106331	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 杉本賢人、和田聖哉、小西正三、岡田佳築、真鍋史朗、武田理宏、山本征司、松村泰志
2. 発表標題 放射線レポートの確信度スケールの分類手法の開発
3. 学会等名 第25回日本医療情報学会春季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本賢人、和田聖哉、小西正三、岡田佳築、真鍋史朗、武田理宏、松村泰志
2. 発表標題 放射線レポートの二次利用に向けた構造化システムの開発に関する取り組み
3. 学会等名 第42回医療情報学連合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 倉上弘幸、山田知明、村田泰三、武田理宏、山田知美
2. 発表標題 医師主導治験データとの比較による診療録データの臨床研究への利用に関する検討
3. 学会等名 日本臨床試験学会 第13回学術集会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田知美
2. 発表標題 RWDの活用とAROデータセンターの役割
3. 学会等名 メディカルデータサイエンス シンポジウム (メディカルデータ・サイエンスの研究教育拠点形成 - 今後の発展 -)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部データセンター 研究紹介
<http://www.dmi.med.osaka-u.ac.jp/dcc/study01.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	武田 理宏 (Takeda Toshihiro) (70506493)	大阪大学・医学部附属病院・准教授 (14401)	
研究分担者	倉上 弘幸 (Kurakami Hiroyuki) (20738421)	大阪大学・医学部附属病院・特任助教(常勤) (14401)	
研究分担者	山田 知明 (Yamada Tomoaki) (70898329)	大阪大学・医学部附属病院・特任研究員 (14401)	
研究分担者	三原 知子 (Mihara Tomoko) (80838392)	大阪大学・医学部附属病院・特任助教 (14401)	研究期間途中で削除

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	土岐 祐一郎 (Doki Yuichiro)		
研究協力者	山下 公太郎 (Yamashita Kotarou)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------