

令和2年度（令和3年度への繰越分）厚生労働行政推進調査事業費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

## 分担研究年度報告書

### 医療データベースを活用した診療ガイドラインの推奨度決定手法に関する研究 (19IA2024)

ビッグデータから得たエビデンスに対するバイアスリスク評価について

研究分担者 畠山 洋輔 東邦大学医学部社会医学講座 助教

#### 研究要旨

昨年度の報告書において、既存の観察研究の評価に合わせて、データベースに起因するバイアスについて注意が必要であると示したものの、どのような観点で評価すべきであるか明確にできていなかった。そこで、ビッグデータから得たエビデンスに対するバイアスリスク評価の観点について提示することを目的とした。

ビッグデータに関するエビデンスの文献調査を行い、ビッグデータを用いてエビデンスを作る方法を示した論文から、ビッグデータを用いたエビデンスを評価する観点を抽出した。

取り上げた論文は、Real World Data に基づいた Real World Evidence を作るプラグマティックトライアルにおけるデータの収集・管理方法を提示していた。データの収集・管理の課題として、データベースの目的、データの妥当性・正確性・完全性、データの質・完全性に関するデータベース内・間の差異、有害事象に関する安全性遵守、プライバシーとアクセスが指摘された。

以上のことから、ビッグデータから得られたエビデンスを評価する際には、既存のバイアスリスク評価ツールを用い、従来のバイアスリスク評価にあわせて、データベースの特性を考慮し、情報の収集可能性や妥当性・完全性といった観点で評価を行うことが必要であることを示した。

#### A. 研究目的

米国医学研究所（Institute of Medicine ; IOM、現 National Academy of Medicine）は、診療ガイドラインを「エビデンスのシステマティックレビューと、複数の選りうるケアの選択肢についての益と害に関する評価に基づいて作成される、患者のケアを最適化することを目的とした推奨を含む文書である」と定義する。（Institute of Medicine

(IOM). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academies Press. 2011.)

ビッグデータの利活用が広まる中で、医学・医療の領域においてもビッグデータから得られたエビデンスの重要性が高まっている。昨年度の本研究の報告書において、ビッグデータを用いた診療ガイドライン作成に関して以下の2点の提言を行った。

- 1) 診療ガイドライン作成においては、他の研究デザイン (RCT 等) の研究結果と同様に、ビッグデータから得られた研究結果を観察研究として評価し、エビデンス総体に組み入れること
- 2) 作成の計画段階からビッグデータを用いた診療ガイドラインの活用・評価について検討し、実施する体制をつくること

この検討の中で、「ビッグデータから得られるエビデンスについて、まずは個々の観察研究としてバイアスリスクの評価を行う。その際、既存の観察研究の評価に合わせて、データベースに起因するバイアスについて注意が必要である。」ことを示したが、バイアスリスクを評価する観点については明確に示すことができていなかった。

本研究は、ビッグデータから得られるエビデンスについて、データベースに起因するバイアスリスクの評価観点を示すことを目的とした。

## B. 研究方法

エビデンスの評価に関する文献調査から、臨床研究におけるビッグデータの扱いについて方法論的に示した論文を取り上げ、データベースに起因するバイアスリスクの評価観点をまとめた。

(倫理面への配慮)

なお、本研究は、既刊文献を対象とした文献調査であり、倫理審査を必要としない。

## C. 研究結果

(1) 「Pragmatic Trial and Real World Evidence」シリーズにおけるデータの取組・管理

2017 年 に Journal of Clinical

Epidemiology 誌上にて、「Pragmatic Trials and Real World Evidence」と題したシリーズが掲載された。本シリーズは以下の 8 本の論文から構成されていた。

1. Introduction: Pragmatic trials and real-world evidence
2. Selection and inclusion of usual care sites
3. Participant eligibility, recruitment, and retention
4. Challenges of informed consent
5. Questions, comparators, and treatment strategies
6. Outcome selection and measurement
7. Monitoring safety and trial conduct
8. Data collection

新規に承認された治療介入のほとんどは、臨床家や政策決定者が患者に最適な治療を選択するのに十分なエビデンスはない。プラグマティックトライアル Pragmatic Trial は、日常診療における治療介入戦略の相対的な有効性に関するエビデンスを提供するものであり、Real World Data の分析・統合から Real World Evidence を得る研究である。(Zuidgeest MGP, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. J Clin Epidemiol. 2017 Aug;88:7-13.)

本シリーズではプラグマティックトライアルの実施に関する詳細な指針を示されている。また、プラグマティックトライアルの評価ツールとしては PRECIS-2 がある。

(Loudon K, et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. BMJ. 2015 May 8;350:h2147.)

日本でも日本製薬工業協会がプラグマティックトライアルを解説している。(日本製薬工業協会. Pragmatic Trial のススメ. 2018 年.)

8 本目の論文は、プラグマティックトライアルに関するデータの収集、管理方法を提示している。(Meinecke AK, et al. Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 8. Data collection and management. J Clin Epidemiol. 2017 Nov;91:13-22.)

Meinecke らは、試験のデータ収集方法として、電子的な症例報告フォームの利用、既存の情報源から日常的に集められたデータ、両者の統合(ハイブリッドアプローチ)の3つを挙げている。この中でビッグデータに該当するのは、日常的に集められるデータの情報源であり、そこには電子的な健康情報(electric health records: EHR)、レジストリ、保険請求・支払いがある。これらは症例報告フォームに比して、日常診療に鑑賞しないことが特徴とされている。

日常的に集められるデータを活用する際の課題として、以下の点が挙げられている。

#### 1) データベースの目的

日常診療で用いられているデータベースは研究を目的としていないため、研究に必要な詳細情報が含まれていない、データが自由記載等で提供されており構造化されていない、等の課題がある。

#### 2) データの妥当性・正確性・完全性

データが登録されていたとしても、測定方法の多様性、欠損値、誤入力等が想定されるため、データの妥当性、正確性、完全性に問題がある。

#### 3) データの質・完全性に関するデータベース内・間の差異

データの質や完全性が、同一データベース内、また異なるデータベース間に差異があるため、データベースを選択する際にはデータベースの特性を理解する必要がある。

#### 4) 有害事象に関する安全性遵守

有害事象に関するデータは、頻回に、そして、定期的に収集される必要があるが、日常診療で用いられるデータベースでは、頻回ではなく、不定期に収集されている。データ入力の遅延、データ入力時と利用可能になる時間との齟齬は、有害事象の義務的な報告を妨害するだけでなく、欠損値を生むことになる。

#### 5) プライバシーとアクセス

インフォームドコンセントに基づき収集されるデータと異なり、研究者にデータベースに登録されるデータへのアクセスを提供することは、データベースに登録されている患者のプライバシーの権利に関する(倫理的な)懸念を生じさせる。

このようなデータベースを利用する際の注意点に続けて、Meinecke らは近年の研究における取組方法を紹介している。

#### (2) ビッグデータから得られたエビデンスのバイアスリスク評価

観察研究に対するバイアスリスク評価の方法としては、ROBINS-I (Sterne JA et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016; 355: i4919.) や Minds の提案する方法(Minds 診療ガイド

ライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.

3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021.) がある。基本的にはこれらのツールを用いて、観察研究に対するバイアスリスクを評価する。対象となる観察研究がビッグデータから得られるエビデンスである場合は、これらの評価ツールで示されている方法に加えて、ビッグデータから得られていることに基づくバイアスリスクについての評価を追加的に実施することが妥当であると考えられる。

ここで、Minds の提案する方法に従い、ビッグデータから得られたエビデンスのバイアスリスク評価を行う際の追加的な観点を抽出すると次のようになる。

#### 1. 選択バイアス（背景因子の差）

- ・背景因子を評価するのに十分な情報が収集できるか
- ・収集した情報は構造化された項目であるか
- ・収集した情報は必須登録項目であるか

#### 2. 実行バイアス（ケアの差）

- ・追加的なケアの有無や内容を評価する事のできる情報が収集できるか

#### 3. 検出バイアス（不適切なアウトカム測定）

- ・アウトカムを評価するのに十分な情報が収集できるか
- ・収集した情報は構造化された項目であるか
- ・収集した情報は必須項目であるか

#### 4. 症例減少バイアス（不完全なフォローア

ップ）

- ・設定したアウトカムを測定するのに十分な期間のフォローアップがされているか
- ・フォローアップの方法が収集できるか
- ・脱落例の理由について情報が収集できるか

#### 5. その他のバイアス（不十分な交絡の調整、その他）

- ・交絡因子を調整するのに十分な情報が収集できるか
- ・データベースの運営主体について情報生えられるか

これらの観点について、「いいえ」と回答することになれば、バイアスリスクは高くなると考えられる。また、個別の研究評価の際には、場合すリスクの評価に合わせて、非直接性についても評価することが求められる。その際にも評価に必要な情報が得られるか検討し、得られない場合には非直接性が高くなると考えられる。

以上のように、従来のバイアスリスクにあわせて、ビッグデータから得られたエビデンスであることを考慮したバイアスリスクを実施することが必要であると考えられる。ビッグデータがエビデンスの創出、診療ガイドライン作成において、今後重要になることは疑いの余地がない。しかし、適切な診療ガイドライン作成にとって、ビッグデータが示す量だけでなく、その質に対する情報を収集し、評価する観点が重要になる。

#### D. 健康危険情報

なし。

E. 研究発表

24 日.

畠山洋輔. ビッグデータを活用した診療ガイドライン作成：診療ガイドライン作成方法論からみた検討. 第 58 回日本腹部救急医学会総会. 東京. 2022 年 3 月

F. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

