

一般口演

一般口演7

医療データ分析3（レセプトデータ・治験）

2018年11月23日(金) 14:20 ～ 15:50 H会場 (福岡サンパレスHパレスホール)

[2-H-2-6] EDCに対する臨床検査値転送システムの導入効果を評価する研究デザインの課題

○西本 尚樹¹, 國方 淳², 横井 英人³ (1.北海道大学病院 臨床研究開発センター, 2.香川大学医学部附属病院 臨床研究支援センター, 3.香川大学医学部附属病院 医療情報部)

本研究の目的は、臨床研究において EDC(Electronic Data Capturing)に臨床検査値を転送するシステム（転送システム）を評価する際の研究デザインの課題について明らかにすることとした。CRC(臨床研究コーディネータ)の入力に転送システムを使う場合と使わない場合をランダム化する探索的臨床試験として立案し、臨床試験プロトコルの立案時に検討した課題についての検討を行った。電子カルテから EDCの転記は、CRCの業務の中に残っており、その業務の煩雑さとデータの確認に人的コストがかかるのが大きな問題となっている。2018年4月に臨床研究法が施行され、治験以外のヒトを対象とした介入試験、いわゆる臨床試験も法の下で実施することとなり、データの質の管理が求められることとなった。香川大学医学部附属病院の臨床研究支援センターと医療情報部において、EDCに臨床検査値を転送するシステムを評価する共同研究を立ち上げた。主要評価項目として、入力データの正確さ、入力時間、キーボード打鍵数、ダブルチェックに要した回数を検討した。そのうち、倫理委員会に申請するプロトコルとして、入力開始から終了までの時間を主要評価項目とした。統計解析には、本研究が探索的研究という性質から、仮説検定ではなく、95%信頼区間に基づく精度ベースの入力回数の設計を行った。品質管理等で用いられる管理図を用いて、CRCが入力するのにかかる時間を図示する計画とした。SAS9.4(SAS Institute Inc.)を用いて計算したところ、入力時間差の信頼区間の精度は10分、20分、30分の推定値にたいして、12.81分、27.83分、43.38分となった。本研究では、入力時間の差を主要評価項目したが、入力開始・終了の定義を詳細に検討する、入力項目を特定の項目に絞るなどの制限をかけるといった課題が明らかになった。

EDC に対する臨床検査値転送システムの導入効果を評価する 研究デザインの課題

西本尚樹¹、國方淳²、横井英人^{2,3}

*1 北海道大学病院 臨床研究開発センター, *2 香川大学 医学部付属病院
臨床研究支援センター, *3 香川大学 医学部付属病院 医療情報部

Research design challenge for effectiveness of implementing the laboratory test result transition system

Naoki Nishimoto^{*1}, Jun Kunikata^{*2}, Hideto Yokoi^{*3}

*1 Clinical Research Development and Innovation Center, Hokkaido University Hospital, *2 Clinical Research Support Center, Kagawa University Hospital, *3 Department of Medical Informatics, Kagawa University Hospital

The aim of our study was to list up the problem of feasibility study under the use of laboratory test result transition system to EDC (Electronic Data Capturing) for CRC (Clinical Research Coordinator). We set up a randomized controlled trial of the system use when CRCs input the patient data. The primary endpoint was the time difference between the use/non-use of the clinical data transition system and we calculate the sample input times using the 95% confidence interval. 25 inputs for both arms were set, however, the start or end of the measurement timing should be carefully defined in the trial protocol.

Keywords: Electronic Data Capturing, Electronic Health Record, Data transition system, feasibility study,

1. 背景

2018年4月に臨床研究法が施行され、治験以外のヒトを対象とした介入試験、いわゆる臨床試験を法の下で実施することとなり、法的にデータの品質管理が求められることになった¹⁻³。電子カルテからEDC(Electronic Data Capturing)への転記は、CRC(臨床研究コーディネータ)の業務の中に残っており、その業務の煩雑さとデータの確認に品質管理上の大きな人的コストがかかることが問題となっている。香川大学医学部付属病院は医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET)にデータを提供する施設として参画しており、今後も電子カルテからEDCへのデータ転送に関する仕組みを構築している⁴。検査項目や所見のうち、自由記述がほぼない記録として、臨床検査値が挙げられる。香川大学医学部付属病院臨床研究支援センターと医療情報部において、EDCに臨床検査値を転送するシステム(以下、データ転送システム)を評価する共同研究を立ち上げ、その研究デザインについて、評価実施上の問題点について検討した。

2. 目的

本研究の目的は、臨床研究においてデータ転送システムを評価する際の研究デザインの課題について明らかにすることとした。CRCの入力に転送システムを使う場合と使わない場合をランダム化する探索的臨床試験として立案し、臨床試験プロトコルの立案時に検討した主要評価項目と症例数設計について、検討を行った。

3. 方法

本研究は、介入研究として実施したものの、倫理委員会への申請は、2015年12月1日に倫理委員会に申請した。認定倫理委員会ではなく、従来の倫理委員会によって審議され、2016年1月25日に承認された。なお、EDCへの入力には、

実施中のコホート研究を対象とした。

3.1 研究デザイン

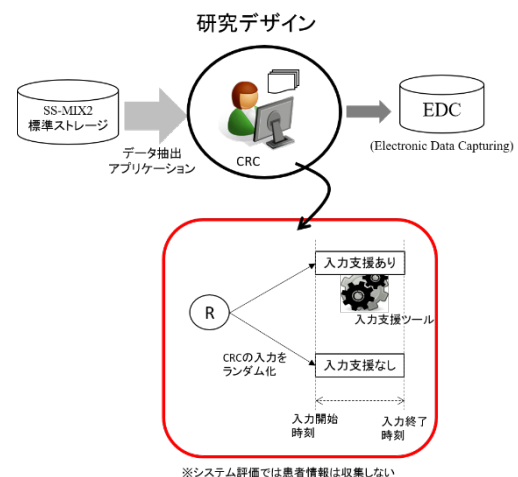


図1. 転送システム評価の研究デザイン。

システムの評価で報告が多いのは、システムの導入前後を比較する研究デザインである。一般にこれらは、導入後に日常診療のデータとして収集され、観察研究として倫理委員会に申請されることが多い。本研究では、観察研究とした場合には、導入前後の環境をコントロールできないため、システムのフィージビリティ(feasibility)を明らかにするために、使用の有無をランダム化した並行群間比較試験とし、目的を探索的な試験として実施した。3名のCRCに依頼し、50例分の患者データの登録にかかった各入力の時間を計測する計画とした(図1)。

3.2 評価項目

評価項目として、入力データの正確さ、入力時間、キーボ

ード打鍵数、ダブルチェックに要した回数を候補に挙げた。そのうち、倫理委員会に申請するプロトコルとして、入力開始から終了までの時間を主要評価項目とした。本研究のシステム評価では、患者データを収集せず、CRC の業務に付随する評価項目としていた。

3.3 症例数設計とシミュレーション

統計解析には、本研究が探索的研究という性質から、仮説検定ではなく、推定量の精度である 95%信頼区間に基づく症例数設計を行った。入力数をシステムの使用・非使用それぞれで 25 例分としたときに、主要評価項目を入力時間差の対数推定値として、どの程度の精度が得られるかを検討した。解析には、統計的品質管理で用いられる管理図を用いて、CRC が EDC にデータを入力するのにかかる時間を図示する計画とした(図 2.)。症例数の設計には、SAS9.4(SAS Institute Inc.)を用いて計算した。

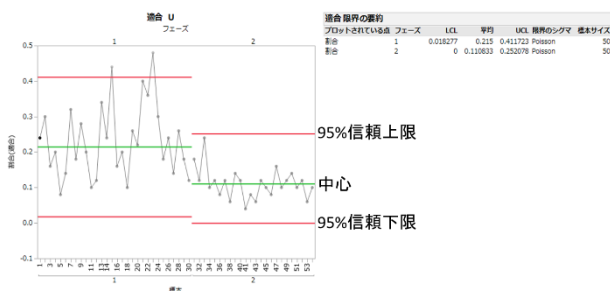


図 2.解析で想定される管理図。

一方で、症例数自体は proof of concept として、入力時間の短縮が検出できる十分な入力数を設定する必要がある。頻度論に基づく症例数設計は、有意水準や検出力という統計的な基準から、大規模にせざるを得ない。しかし、試験自体の探索的性質と proof of concept として、有効性の可能性を示唆するには、できる限り少ない症例数で次の検証的研究につなげたい。

4. 結果及び考察

試験の立案時に、評価項目として(1)入力データの正確さ、(2)ダブルチェックに要した回数、(3)キーボード打鍵数を挙げたが、(3)キーボード打鍵数については、収集に当たりセキュリティ上の問題で困難であると判断した。

転送システムの有効性を評価するために最も重要な仮説は、「転送システムの導入によりデータの正確性は X%向上した」とすることである。一方で、入力時間の短縮も複合的に関与していると考えられることから、我々は転送システムの有効性を以下のモデルで表されたと考えた。

(転送システムの有効性)=

(正確性の向上効果)+(入力時間の短縮効果)

正確性の向上効果は、有効性を測る上で極めて重要であるが、CRC による入力はダブルチェックを基本として、極めて入力精度は高い。エラーの起こる割合が、200~300 項目の入力に対して 1 件という割合と仮定すると、少なくとも 1 件のエラーが含まれる確率は $1 - \{1 - (0.005)\}^{50 \times n} \geq 0.8$ 。極めて少ない症例の入力で検出が可能であるように考えられるが、これは、副次評価項目の他、日付や検査項目などの入力も含めた全ての数となる。実際には、主要評価項目と副次評価項目の品質基準に差をつける場合、主要評価項目にはエラーがそもそも入っておらず、正確性の向上効果は計れない可能性が高い。

そこで、本研究の主要評価項目としては、より検出する性能が高いと考えられる入力時間の差とした。システムの使用・非使用という条件で各 25 例分の入力を仮定し、入力時間差が 10 分、20 分、30 分の場合に、それぞれの推定値下限から上限までの時間差(精度)は、12.81 分、27.83 分、43.38 分となった。入力時間の差を主要評価項目したが、入力開始・終了の定義を詳細に検討する、入力項目を特定の項目に絞るなどの制限をかけるといった課題が明らかになった。

2010 年に Arain らが NEJM、JAMA、LANCET など主要な 7 医学雑誌について 26 論文のレビューを行い、feasibility study について、記載されている内容の調査を報告した⁵⁾。Arain らの報告のよると、統計的仮説検定についての記載はある 21 件(81%)で見られるものの、症例数設計については 9 件(35%)しか認められなかった。本研究計画では、CONSORT ガイドラインに従い、研究計画書に項目を記載したため、症例数設計等の統計的事項に関する項目は記載できた。

科学性の観点から、医薬品の臨床試験とは異なり、本研究で対象とするシステムの効果を評価することは、比較可能性を担保する上で、従来の導入前後の比較は極めて不十分である。一方で、システム自体の改良の期間も短いことから、多くの症例数を必要とする大規模な研究は立案しづらい。そこで、本研究は統計的基準を若干緩めることで、現実的な症例数で実証研究を行う計画とした。

5. 結論

本研究では、臨床研究におけるデータ転送システムを評価する際の研究デザインの課題について明らかにした。CRC の入力時に転送システムを使う場合と使わない場合をランダム化する探索的臨床試験として立案した。

入力の正確性に関しては、ダブルチェックを行っているため、もともとのエラーが少ない場合、計測の感度の観点から、主要評価項目に入力の正確性ではなく、入力時間を設定した。その際、計測の開始時点・終了時点の詳細にプロトコルに記載しなければ、計測のタイミングを協力してくれる CRC に説明することが難しい。ただ、症例数が限られるシステムの評価では、信頼区間ベースで症例数を設計する場合、信頼区間の範囲が広がってしまうため、許容できる精度については、議論が必要である。

参考文献

- 1) 折笠秀樹. 臨床研究デザイン : 医学研究における統計入門: 真興交易医書出版部; 1995.
- 2) 大橋靖雄, 辻井敦. 臨床試験データマネジメント: データ管理の役割と重要性: 医学書院; 2004.
- 3) 大橋靖雄, 荒川義弘. 臨床試験の進め方. 東京: 南江堂; 2006.
- 4) 厚生労働省医薬品食品局安全対策課. 医療情報データベース基盤整備事業 現状の課題と利活用の方策 [Available from: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushoku-hinkyoku-Soumuka/0000038207.pdf>].
- 5) Arain M, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. BMC medical research methodology 2010;10:67. Epub 2010/07/20.