

公募シンポジウム

公募シンポジウム3

NDBでこんなことができる！ 一疫学から臨床研究まで NDBを用いた研究手法の開発ー

2022年11月18日(金) 09:30 ~ 11:30 E会場 (107+108会議室)

[2-E-1-05] NDBデータの臨床研究への利活用 Trial for Clinical Research with NDB

*高林 克日¹、安藤 文彦² (1. 三和病院、2. 千葉大学)

*Katsuhiko Takabayashi¹, Fumihiko Ando² (1. Sanwa Hospital, 2. Chiba University)

キーワード : big data, real world data, rheumatoid arthritis (RA), biological disease modifying anti-rheumatoid arthritis drugs (bDMARDs), opportunistic infection

NDBのもとになるレセプトデータは当然ながら研究目的を意図して作られたものではない。Randomized Controlled Trial (RCT)とは異なり、必要なデータが揃っているわけではなく、ベースラインデータも異なり、転帰も不明瞭である。それが RCT全盛の時代にあって、実は RCTでは得ることのできない研究の補完的役割を果たすことが期待できる。例えばある薬剤の長期間投与中における合併症の研究、多数の同効薬剤間の比較、通常 RCTの対象にはなりえない症例の検討などが挙げられる。そしてなにより NDBがビッグデータとして日本国民という母集団そのものすべてを対象にしている真の実臨床データであることに魅力がある。レセプトデータを用いて一般の臨床研究に伍する研究をするためには、いくつかの「こつ」があり、それはまさに臨床医家でなければ考えつかない応用力が試されるといってよい。ここでは関節リウマチ関係で行ってきたいいくつかの研究を紹介する。ある薬剤がどれ位の期間使用されたかを毎月のレセプト内に薬剤を探することでその継続率を計算することができる。バイオ製剤と呼ばれている薬剤は極めて高価で、効果がなければ漫然と継続して使われることはないために、継続率は有用率と考えることができる。このことは一般には各種疾患に対する治療における生存曲線の作成などに応用できるだろう。また同種の薬剤へのスイッチ例を比較することでクロスオーバー試験のように有効性の検定をすることができる。さらにバイオ薬剤使用中の合併症を、その合併症に特異的な薬剤の使用をレセプト内に検出することで発生率を算出できる。バイオ薬剤の休止がどの程度可能かについても、休薬後の同効薬剤を含めた薬剤の再使用の有無を調べることで、バイオフィリーの可能性を知ることができる。これらの具体例を示して、NDBの今後の臨床研究への応用の可能性について述べる。

NDB でこんなことができる！

—NDB データの臨床研究への利活用—

高林克日^{*1}、安藤文彦²、

*1 三和病院、*2 千葉大学

What we can do with NDB -Trial for Clinical Research-

Katsuhiko Takabayashi^{*1}, Fumihiko Ando^{*2}

*1 Sanwa Hospital, *2 Chiba University

We have been using NDB data for conducting clinical research in the field of rheumatoid arthritis (RA) in terms of molecular targeted drugs. We obtained more than 200,000 patients as the target from 2010 to 2017, and grouped claims from the same patient together by identifying patients based on two unique hash values. We compared the retention rates, incident rates of opportunistic infections, bio-free rates after the treatment and so on between eight molecular targeted drugs. We believe that these techniques can be introduced into various fields of clinical research.

Keywords: big data, real world data, rheumatoid arthritis (RA), biological disease modifying anti-rheumatoid arthritis drugs (bDMARDs), opportunistic infection

1. 緒論 NDB データによる臨床研究の意義

NDB のもとになるレセプトデータは当然ながらある研究目的を意図して作られたものではない。Randomized Controlled Trial (RCT)とは異なり、必要なデータが揃っているわけではなく、ベースラインデータも異なり、転帰も不明瞭である。それが RCT 全盛の時代にあつて、実は RCT では得ることのできない補完的役割を果たすことが期待できるのである。例えばある薬剤の長期間投与中における合併症の研究、多数の同効薬剤間の比較、通常 RCT の対象にはなりえない症例の検討などが挙げられる。そしてなにより NDB がビッグデータとして日本国民という母集団そのものすべてを対象にしている真の実臨床データであることに魅力がある。ここでは我々が今まで進めてきたリウマチ研究における NDB データの活用について具体例を示す。

2. 背景 レセプトデータによる臨床研究

NDB 以前にもレセプトデータを用いた臨床研究は存在していた。例えば CISA(13 国立大学病院のレセプトデータを用いた解析を行うグループ)と呼ばれる組織で行われたもので、骨粗鬆症薬物治療の現状¹⁾、後発医薬品の普及率といった疫学的な研究から、尿路感染症に対する抗生物質の使用と副作用状況²⁾、骨粗鬆症に対する bisphosphonate の使用コンプライアンス³⁾、人工関節置換術における深部静脈血栓症の発症数の研究⁴⁾などの臨床的研究があつた。われわれの関節リウマチ (RA) におけるバイオ製剤に関する研究もこの CISA での研究に端を発している⁵⁾。

3. リウマチバイオ製剤に関する研究: 方法

リウマチバイオ製剤は 2000 年ごろから関節リウマチ (RA) に使用が開始され、RA の予後を大きく変えた薬剤であるが、

すべての例に効果があるわけではなく、また種類により効果も異なる。保険適応といつても高価な薬剤であり、また長期間にわたっての投与が必要であるために、患者に大きな経済的負担がかかることから、誰でも使えるというわけでもない。

2017 年当時 RA におけるバイオ製剤は先発薬品として 7 種類また Jak 阻害薬 (JAKi)1 種類があつたが、これらの相互の多剤間比較の解析は RCT では行われていない。我々は 2010 年 4 月から 2017 年 3 月までの NDB のデータからこれらバイオ製剤を用いた患者のデータの抽出を申請した。そのうえで ID1 と ID2 による名寄せを行い、この中で関節リウマチ (RA) と考えられる患者を ICD 病名から抽出し、外れ値症例を除去した 20 万余の患者データを解析した。ある薬剤の継続率は、その薬剤が連続する月のレセプト内に存在をみることで行うが、倍量処方などにより欠損月が出ることも考慮して計算している。

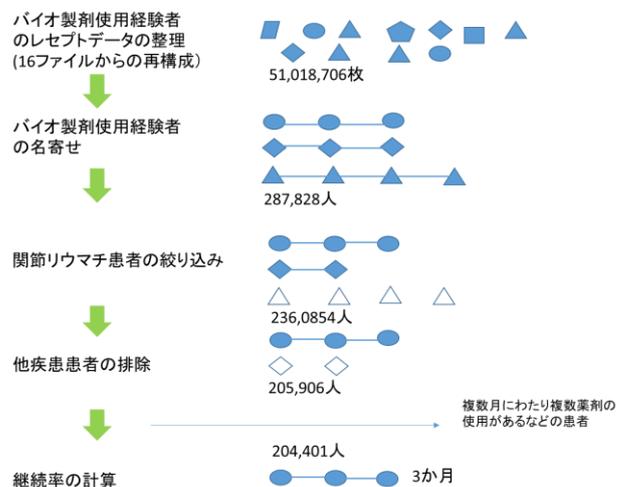


図1提供データの名寄せと適応患者の抽出

4. 結果

4.1 疫学的検討

それぞれの薬剤の使用者数を **naïve** 例(観察期間である2010年3月から1年間以上バイオ製剤の使用がないもの)と **switch** 例(以前に他のバイオ製剤の使用歴のあるもの)にわけて、また5歳ごとの年齢群で使用者数を算出した(図2)。また7年間で8薬剤の各月ごとの全国の利用者数の変遷を示すことができた(図3)。

	ABT	ADA	CZP	ETN	GLM	INF	TCZ	TOF
N	29,506	19,524	9,348	42,316	26,081	13,824	38,695	3,732
(naïve)	17,649	14,249	4,797	36,891	15,198	12,001	19,321	1,182
(switch)	11,857	5,275	4,551	5,425	10,883	1,823	19,374	2,550
年齢(中央値)	65~69	60~64	60~64	60~64	65~69	55~59	60~64	65~69

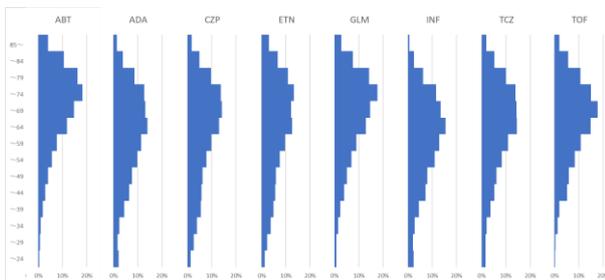


図2 各薬剤の使用者数と年齢

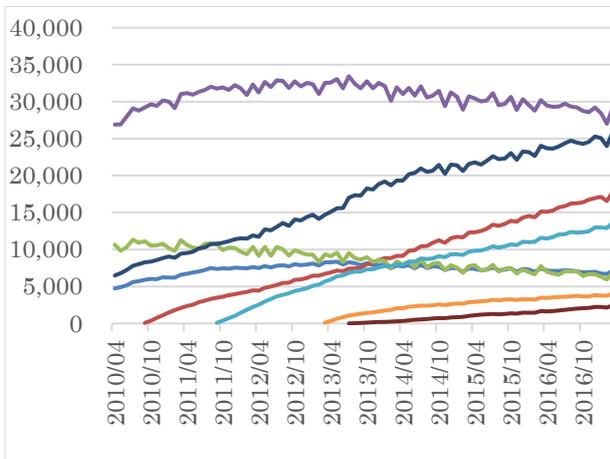


図3 各薬剤の使用患者数の月別推移

4.2 継続率に関する研究

複数のバイオ製剤間の有用性について RCT は存在しない。レセプトデータにおいて、バイオ製剤が高額な医薬品(月数万円以上)であるために、効果がなければ継続することはできないが逆に漫然とした使用がないことから、継続率が算出できればそれは有用性に置き換えることができる。これによって得られたデータを Kaplan Meyer 法で示す。薬剤間の継続率にはかなりの差があり JAKi > non Tumor Necrotizing Factor inhibitor (TNF) > TNFi であることがあきらかになった(図4)。このことは本邦のレジストリーデータからの発表に近似したものとなった。さらに A→B B→A というように相互に変

更したものの **switch** 後の(継続率を比較することで、どちらがより有用なのかを比較検討した(擬似 cross over test) (図5)。このことで全ての薬剤間で **switch** 後の継続率を比較すると図6のように星取表ができ、薬剤間の継続率の差で順位付けすることでその差異を明らかにすることができた(図6)。

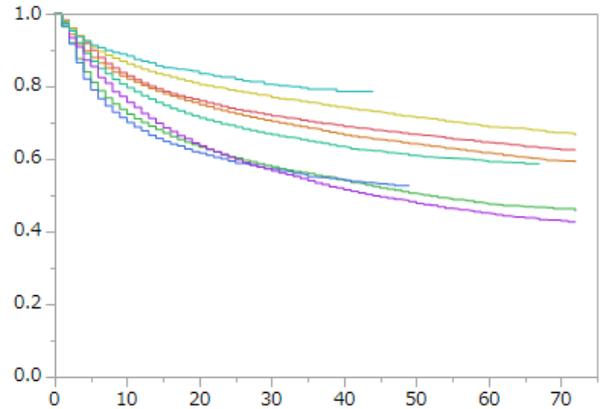


図4 各薬剤の使用継続率

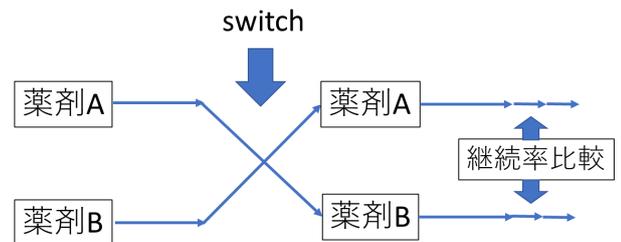


図5 薬剤 A、B 間を switch した後の継続率比較(擬似クロスオーバー試験)

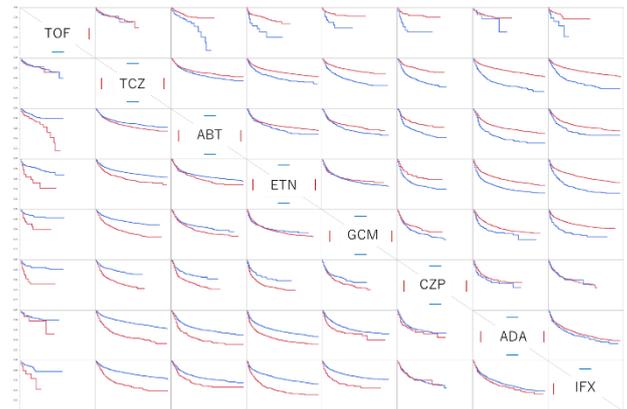


図6 擬似クロスオーバー試験の結果から有用性の比較

4.3 合併症に関する研究

有用な薬剤であるバイオ製剤の最大の課題は併発する日和見感染症である。われわれはニューモシチス肺炎(PCP)、結核(TB)、非結核性抗酸菌症(NTM)、帯状疱疹(HZ)について薬剤ごと、また年齢別に解析した。これら疾患はその治療に際して必ず特異的な薬剤を一定量使用するために、登

録病名だけでなくそれら薬剤が、至適量投与されているかどうかで診断とした。また結核では抗結核薬の複数薬剤の組み合わせで投与されているすべての場合を抽出して診断の根拠とした。これにより全国のすべての患者の数を把握することができた。そして带状疱疹が特に JAKi に多いことが確認された(図7) ⁷⁾。

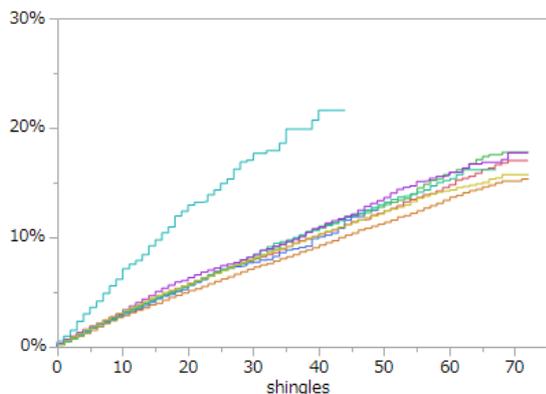


図7 带状疱疹の累積発症率

4.4 バイオフリーに関する研究

バイオ製剤を休止できた症例を選び出し、それらの症例でその後再びバイオ製剤を使用したかどうかでバイオフリーがどの程度維持できるかを、 Kaplan-Meier を用いて解析した。それが効果があって休止できた例なのか、効果がなくて中止したのかはレセプトからは読み取れないが、ここでは1年以上の投与のうちに中断した症例を休薬例と定義した。そしてその後同一薬剤あるいは他のバイオ薬剤が投与されたものを脱落例としてカウントして休薬率の計時的変化を示した。その結果多くの薬剤が程同様に3年後には56%前後まで低下し、それ以降は低下がみられないことが示された(図8) ⁸⁾。このことは実際の臨床研究結果とも近似する。

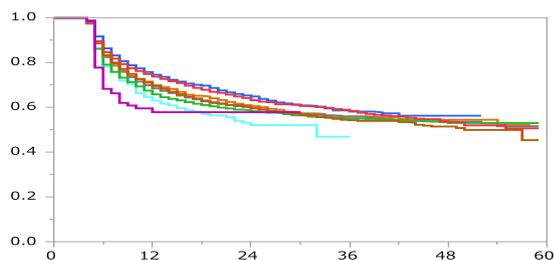


図8 各バイオ製剤の休薬の継続率

4.5 使用開始時期の季節性変化

毎月の初期導入数を経時的に計測してみると、4月から6月をピークとし、10-12月に低値となるカーブを描くことが示された(図9) ⁹⁾。これが何を意味するのかはいまだ不明であるが、一つにはこのような季節性変化が本邦におけるRAの増悪時期に一致することから、増悪者が増えるために使用頻度が増えてこの変化が現れるのかもしれない。このように投与薬剤数も全国の集計をして大規模データとすることで今までは気が付かれなかった季節性変動が評価できることは、他の様々な疾患においても見逃されていた季節性変動を見出すことにつながるかもしれない ¹⁰⁾。

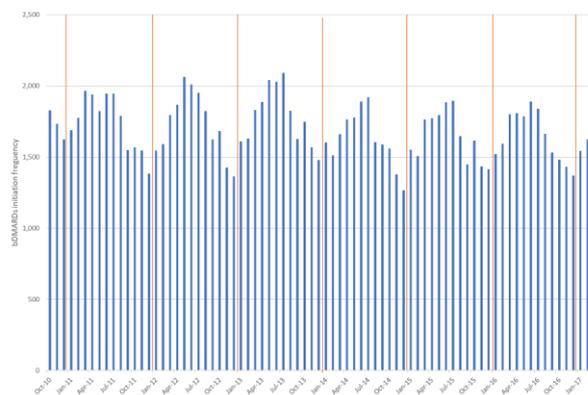


図9 バイオ製剤導入患者数の季節性変動

5 考察

NDB データを用いることでどのような臨床研究ができるかについていくつかの具体例を示した。NDB データはレセプトデータの集積であり、研究に用いるのには当然さまざまな制約がある。薬剤の使用や中止についてもそれがいかなる理由でなされたのかを知ることはできない。またレセプト病名の診断には信頼性が乏しい。そのために実際に投与された薬剤などをもってその疾患であることの確認を行わなければならない。こうしたことからその疾病に特異的な薬剤の適切な投与量を受けている症例が該当する症例として選択されることになる。このようにある疾患であることの定義を薬剤およびその投与量の組み合わせで行うことが必要である。またそれで確実にそれらの疾患が選択できるわけではない。

さらに NDB で全ての臨床研究を行うことはできない。しかしそれなりのコストを知っていれば、臨床研究に伍する研究がある程度は可能であろう。レセプトデータを用いて一般の臨床研究に伍する研究をするためには、このいくつかの「こつ」あるいは知恵が必要で、それはまさに臨床研究者でなければ考えつかない応用力が試されるといってよい。ここではいくつかの具体例を示して、NDB の今後の臨床研究への応用について述べた。図4に記した継続率の比較は例えば抗がん剤をはじめとした多くの薬剤の治療効果(生存曲線)への応用が可能であり、また合併症の研究はビッグ実臨床データとして多くの領域で活用できる事例であると思われる。そしてこれが何よりもほぼ国民全員を対象にした実臨床データであることが、説得力をもつことになる。結核薬の組み合わせを調べることも、日本国内でどのように結核が治療されているのかの全貌を調べることも可能である。そしてこの一億二千万余の解析となると抽出集団ではない母集団そのものであることなどから、今まで多くの医学研究者が金科玉条のようにしてきたp値の意味するところがなくなる。一方でそれ以上に重要なのは交絡因子、バイアスの排除があげられる。これに対しては今後研究すべき新たな課題であるとする。

6 結語

NDB データを用いて関節リウマチにおける実際の臨床研究と同様な解析を行い、従来法の論文と比較した。特定の研究においては他の領域においても活用が可能であることを示した

参考文献

- 1) 岸本英彰 骨粗鬆症薬物治療の現状と課題 Osteoporosis Japan 2012;20:274-278
- 2) Hashimoto M, Hashimoto K, Ando F, Kimura Y, Nagase K, Arai K. Prescription rate of medications potentially contributing to lower urinary tract symptoms and detection of adverse reactions by prescription sequence symmetry analysis. J Pharm Health Care Sci 2015;1:7.
- 3) Kishimoto H, Maehara M. Compliance and persistence with daily, weekly, and monthly bisphosphonates for osteoporosis in Japan: analysis of data from the CISA Arch Osteoporos. 2015;10:231
- 4) 寺島健史 下肢人工関節置換術実施患者の周術期における静脈血栓塞栓症の発症予防 第31回日本血栓止血学会学術集会 2008
- 5) Takabayashi K, Ando F, Suzuki T. Comparing the effectiveness of biological disease-modifying antirheumatic drugs using real-world data. Mod Rheumatol. 2019; 29:87-97
- 6) Takabayashi K, Ando F, Ikeda K, Fujita S, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T. Trend in prescription and treatment retention of molecular-targeted drugs in 121,131 Japanese patients with rheumatoid arthritis: A population-based real-world study. Mod Rheumatol. 2022; 32:857-865.
- 7) 高林克日己 安藤文彦 鈴木隆弘 花岡英紀 NDB データによるバイオ薬剤の継続率/合併症発症率の年齢による層別解析 第64回日本リウマチ学会ワークショップ 14-2 2010;397
- 8) 高林克日己 安藤文彦 鈴木隆弘 花岡英紀 NDB データによる分子標的薬中止期間の解析 第64回日本リウマチ学会ポスター 2-72 2020;644
- 9) Ando F, Takabayashi K, Fujita S, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T. Seasonal Exacerbation of Rheumatoid Arthritis Detected by Big Claims Data Analysis: A Retrospective Population Study. Mod Rheumatol. 2022; 15:roab122.
- 10) Littlejohns TJ, Sudlow C, Allen NE, Collins R. UK Biobank: opportunities for cardiovascular research. European Heart Journal 2019;40:1158-66.