

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

氏名：白ヶ澤 智生 印

【題目】

Key characteristics and scientific influence of database studies on drug effectiveness in the post-marketing stage

（市販後における薬剤の有効性に関するデータベース研究の特徴および科学的影響度に関する研究）

【背景・目的】

承認申請時までには得られる新薬のエビデンスは患者背景の多様性に乏しい。近年、新薬の審査では accelerated approval（米国 FDA）、条件付き早期承認（厚労省）などが適用され、十分な安全性と有効性のアウトカムが得られていない状態で承認される場合がある。市販後にランダム化比較臨床試験を実施することは倫理的側面から困難な場合があり、適切な薬を適切な患者に届けるためには、市販後における薬剤の安全性のみならず、有効性のエビデンス構築が重要である。

医薬品分野においては、real world data（RWD）を活用する世界的な動きがあり、市販後の薬剤の安全監視、医療技術評価などで医療データベース（DB）研究が実施されている。実臨床の膨大なデータ、多様な患者背景を有する RWD を活用した DB 研究の結果は、一般化可能性が高く、市販後の有効性エビデンス創造の解決策のひとつになりえる。しかしながら、医療 DB 内に有効性評価指標が記録されていないこと、製薬企業に承認以降の有効性エビデンスを創出するモチベーションが低いことなどの理由から、日本で実施されている製造販売後 DB 調査のうち、有効性の調査は 6%（5/81；2022 年 4 月時点）にとどまる。また、DB 研究には、様々なバイアスの混入、情報の正確性への懸念という課題があり、その対処を考慮する必要がある。さらに、有効性に関する DB 研究については、その標準的な検索用語がないことから、実施状況を疾患横断的にレビューした報告は稀であり、適切に有効性 DB 研究の計画を検討するための情報は十分に得られていない。

このような背景を踏まえ、本研究では、市販後における薬剤の有効性に関する DB 研究の特徴とその科学的影響度を明かにすることを目的に、最近公表された有効性 DB 研究の主な特徴を分析した（研究 1）。その上で、当該研究対象論文の被引用数および引用元を指標に、科学的影響度がどの要素に関係しているかを分析した（研究 2）。

【方法】

[研究 1: 有効性 DB 研究の主な特徴の分析]

Embase と MEDLINE を用いて、2018 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに公表された薬剤の有効性をアウトカムとした DB 研究を広く抽出できる用語を設定し、検索・抽出した。一般の研究者がアクセス可能な医療 DB を対象とし（主に学会等が所有するレジストリおよび単施設の電子カルテを使用した DB 研究を除いた）、以下の研究デザイン等の特徴について要約した。

- ・疾患領域（ICD-10）、DB の種類（administrative claim database、clinical database、pharmacy database、linked database の 4 つに分類）、研究デザイン、対照群、バイアス低減策、研究のスポンサー
- ・有効性アウトカムのタイプ（死亡、検査値/臨床スコア、入院/緊急治療室利用の有無、入院病名、診断名、医療行為、薬剤の中止/変更/追加の 7 つに分類）
- ・アウトカム定義に対するバリデーション

[研究 2: 有効性 DB 研究の科学的影響度の分析]

研究 1 で得られた 225 報のうち、インパクトファクターが付与されていない雑誌に掲載されている 19 報を除外し、206 報を対象とした。それぞれの被引用数（Google Scholar より 2022 年 1 月 10 日時点のデータを使用）を目的変数、研究の特徴を説明変数として、重回帰分析を実施した。なお、説明変数には研究 1 で要約した研究の特徴以外に、被引用数に影響しうる要素（インパクトファクター、出版年、解析対象例数）を追加した。また、引用元文献を確認し、診療ガイドラインで引用された論文について特徴をまとめた。

【結果】

[研究 1: 有効性 DB 研究の主な特徴の分析]

DB を使用した有効性に関する研究に関連する検索用語から 3,523 報を抽出し、非医療の報告、薬剤の安全性や実態調査などを除いた、全体の約 13% (456/3,523) が DB を活用した薬剤の有効性の論文であった。そのうち、医療データを大規模に 2 次活用した DB 研究は 225 報であった。幅広い疾患領域で実施されており、循環器系疾患 (88 報)、呼吸器系疾患 (24 報)、感染症 (21 報) の順に研究数が多かった。新生物および内分泌系疾患（主に糖尿病）は clinical database の活用割合が高く、精神疾患および消化器系疾患は administrative claim database のみであり、疾患領域別に活用される DB 分類に特徴が認められた。

活用された医療 DB 個別には、台湾、韓国、フランスの national claim DB の活用が上位を占めており、商用 DB の Truven, Optum 社の DB も上位を占めた。日本の DB では DPC database、JMDC、MDV などが活用されていた。

研究デザインのほとんどが比較群を伴うコホート研究 (90%、202/225) であり、対照群は対象薬剤と同じ適応の特定薬剤を服用している患者が最多 (37%、83/225) であった。バイアス低減策として new user デザイン、傾向スコアおよび感度分析が、それぞれ 32% (73/225)、58% (131/225) および 40% (90/225) の研究に適用されていた。68 研究 (30%、68/225) は製薬会社の支援を受けていた。

アウトカム定義に入院病名を用いた研究が最多であった。感染症と呼吸器系疾患は偏りなくアウトカムのタイプを使用し、悪性腫瘍は死亡と薬剤継続、内分泌系疾患（主に糖尿病）は検査値、循環器系疾患は死亡と入院病名および診断名、消化器系疾患は医療行為（主に外科手術）、骨格筋系疾患（主に関節リウマチ）は診断名と薬剤継続が主なアウトカム定義を設定していた（表 1）。

アウトカムバリデーションに言及がないものは 144 報（約 64%）あり、そのうち、バリデーションが必要と考えられるアウトカム定義（診断名、医療行為、薬剤の使用など）による研究は 42 報（約 19%）であった。アウトカムバリデーションを実施した研究は 5 報のみであり、他の論文から引用されたものは 76 報（約 34%）であった。

表 1. 疾患領域（ICD-10）別アウトカムのタイプ

アウトカム分類→	※ 薬剤中止、変更、追加							
	死亡	検査値	入院/ER	入院病名	診断名	医療行為	薬剤※	計
10件以上の疾患領域のみ表示								
治療領域ICD10↓								
A00-B99 感染症及び寄生虫症	4	3	3	7	7	2	3	29
C00-D48 新生物 Neoplasms	14			1	3	1	10	29
E00-E90 内分泌、栄養及び代謝疾患	2	11		4	1	1	3	22
F00-F99 精神及び行動の障害	1		1	2	6		4	14
G00-G99 神経系の疾患			2	3	1		4	10
I00-I99 循環器系の疾患	30	1	4	48	41		3	127
J00-J99 呼吸器系の疾患	5	2	4	11	6		6	34
K00-K93 消化器系の疾患	3		3	2		6	4	18
M00-M99 筋骨格系及び結合組織の疾患	1	1		1	9	3	5	20

[研究 2: 有効性 DB 研究の科学的影響度の分析]

被引用数を目的変数、各 DB 研究の特徴を説明変数に設定し、重回帰分析を行った結果、被引用数はインパクトファクター、出版年、アウトカム定義（入院病名）の間に有意な関連性が認められた。また、循環器系疾患のみのサブグループ分析の結果も同様であった（表 2）。各報告の被引用数とインパクトファクターは正の相関（相関係数=0.59）が認められた（図 1）。一方、バリデーションの有無、傾向スコアの有無、感度分析の有無において、被引用数との関連性は認められなかった。

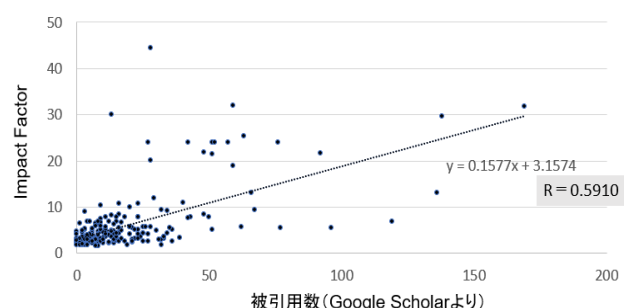
対象 206 報の被引用数は合計約 5,000 報（英語または日本語のタイトルの引用論文および書籍など約 4,000 報）であった。引用元を確認し、31 報（15%, 31/206）の論文が 32 件の診療ガイドラインに引用され、11 報は複数の診療ガイドラインに引用された。疾患領域は循環器系疾患（18 報）、呼吸器系疾患（6 報）の順に多かった。多くは大規模かつ網羅性の高い、national DB（韓国、ドイツ、米国など）を活用した研究であった。

表 2. 重回帰分析の結果（全体およびサブグループ）

＜目的変数＞ 被引用数				
説明変数	全体		サブグループ(循環器疾患)※	
	係数	P 値	係数	P 値
インパクトファクター	2.256	< 0.001	1.865	< 0.001
出版年	-6.800	0.001	-9.869	0.007
DB の分類 (Admin DB)	2.352	0.454		
疾患領域 (循環器系疾患)	1.141	0.728	-	-
解析対象例数	< 0.001	0.097	-	-
アウトカム定義 (入院病名)	6.255	0.046	11.783	0.018
バリデーション1 (アウトカム)	-6.191	0.124	-	-
バリデーション2 (アウトカム)	-2.021	0.633	5.003	0.291
傾向スコア	0.716	0.814	3.283	0.623
感度分析	0.127	0.965	-	-
スポンサー (製薬会社)	4.266	0.175	-	-

※循環器疾患 (82報) の解析は、単回帰分析でP<0.1であった5変数で重回帰分析を実施した。

図 1. 被引用数とインパクトファクターの分布



【考察】

研究 1 の結果より、世界的には様々な疾患で有効性に関する DB 研究が実施され、大規模かつ網羅性のある national DB を活用した研究が多いことが示された。日本においても、海外のように民間企業等が national DB を比較的容易に活用できるようになることが望まれる。有効性のアウトカム定義は入院病名を活用する研究が最も多く、利用する DB やアウトカム定義において疾患領域別に特徴が認められた。アウトカム定義については、医療プラクティスを考慮した様々な工夫により、内的妥当性を高めることが重要となる。

疾患横断的な要約により認識できた興味深い研究として、薬剤使用状況を代理の有効性アウトカムとして定義した報告（Machado ら 2018、Zielen ら 2018）があった。なお、この 2 報は当該領域（関節リウマチ、花粉症）の診療ガイドラインに引用されており、重要なエビデンスと位置付けられていた。アウトカムが疾患名で定義できない場合、DB には有効性のスコアなどのデータは含まれていないため（一部レジストリを除く）、アウトカム定義を工夫し設定することが重要である。

研究 2 の結果より、入院病名をアウトカムとする研究は科学的影響度が高いことが示唆された。入院する可能性の高い疾患（例えば、心筋梗塞）をアウトカムとする場合は、入院病名の活用をまずは検討すべきであろう。インパクトファクターおよび出版年が被引用数に影響を与える結果は想定どおりであった。

一方、DB 研究の質を高めると考えられるバリデーション研究の有無は、被引用数との有意な関連性は認められなかった。バリデーション研究は手間と費用を要する場合が多く、研究 1 の結果のとおり、事例は少ない。今後は DB 毎にアウトカムバリデーション研究が盛んになることが望まれる。独立行政法人医薬品医療機器総合機構が所管する医療 DB（MID-NET）においては、複数のアウトカムバリデーション

ョン研究がなされ、利用者の利便性を高めている。バリデーション研究の実施と同様、傾向スコアの使用も有意な関連性が認められなかったが、多変量解析モデルに背景因子などの変数を組み入れるなど、ほとんどの報告でバイアス低減策を講じていた。傾向スコアの適用については賛否両論があり、例えば、傾向スコアマッチングでは研究対象例数を減らす可能性が高く、その適切性にコンセンサスは得られていない。

診療ガイドラインに引用された研究は 15% (31/206) あり、一部の RWD を活用した有効性の DB 研究のエビデンスは実診療の情報として重要視されていた。複数の診療ガイドラインに引用されていた 11 報のうち、代表的な報告は以下のとおりである (表 3)。

表 3. 複数の診療ガイドラインに引用された代表的な報告

	論文タイトル等	使用 DB	引用ガイドライン
1	僧帽弁狭窄症患者における直接経口抗凝固薬の結果 (Kim ら、2019)	Korean Health Insurance Review and Assessment database (韓国)	Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation by European Society of Cardiology 他 4 つ
2	舌下免疫療法はアレルギー性鼻炎の長期的な緩和を提供し喘息のリスクを軽減:レトロスペクティブ RWD 分析 (Zielen ら、2018)	German longitudinal prescription database (LRx、ドイツ)	Allergen immunotherapy in children user's guide by European Academy of Allergy and Clinical Immunology 他 2 つ
3	双極性障害患者のフィンランド全国コホートにおける再入院の予防のための薬理学的治療の実際の有効性 (Markku ら、2018)	Finnish nationwide databases (フィンランド)	The Skeptical Professional's Guide to Psychiatry 他 1 つ

診療ガイドラインに引用された論文の多くは、全国民規模の national DB のような大規模かつ網羅性の高い DB を用いており、疾患や薬剤への暴露などで研究対象者を絞った後も、十分な症例数と患者背景の網羅性を有していることの重要性が示唆された。

【総括】

薬剤の有効性に関する DB 研究について、疾患横断的に研究論文の状況を確認した結果、数多くの疾患で DB 研究が実施され、疾患毎にアウトカム定義に特徴が認められた。アウトカム定義に「入院病名」を使用することが、有効性の DB 研究の科学的影響度 (被引用数) を高める可能性がある。バリデーション研究の実施、傾向スコアの使用、感度分析の実施は科学的影響度と関連しなかったが、DB 研究の研究結果の妥当性を高めることは重要である。本邦における個人情報保護法等の改正やバリデーションに関する新しい手法の開発が求められる。有効性アウトカム定義に疾患の発現 (再発の確認など)、薬剤使用状況による代理の有効性評価を用いるなどの工夫をし、適切に設定すること、さらに、大規模かつ網羅性のある DB を活用することが、科学的影響度の高い市販後の有効性エビデンス創出において重要である。

以上