

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12119

研究課題名(和文) NDBデータの臨床研究応用のための解析手法の開発

研究課題名(英文) Development of analysis methods for clinical research of NDB data

研究代表者

鈴木 隆弘 (Suzuki, Takahiro)

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40323422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗リウマチ薬(バイオ製剤)の薬剤間の有効性、安全性に関する論文を発表し、医療情報学会においてNDBの公募シンポジウムを2年にわたり主宰し、NDBデータの臨床研究応用について論文として発表した。肺癌に対する免疫チェックポイント阻害薬のレセプト解析を行い、肺癌患者中免疫チェックポイント阻害薬を用いているのは3.76%であった。非小細胞癌ではペムブロリズマブ4,447名、ニボルマブ677名で開始時から1年と3年間を比べるとニボルマブでは1326例中1年後17%、3年後6%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NDBを用いて関節リウマチの生物学的製剤と肺癌の免疫チェックポイント阻害薬を対象とした一般の臨床研究に伍する研究ができることを示した。NDB研究はNDBが世界において稀有な巨大かつ悉皆性をもったレセプトデータベースであり、他国ではこれと同等の研究はできないことから、ビッグデータ解析でわが国の独壇場になる可能性がある。この2分野の領域を超えて他分野の多くの医学研究者に知っていただくことの意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We published several articles on the efficacy and safety of anti-rheumatic drugs (biologics) among drugs and presided at two symposia on clinical research applications of NDB data at the Society for Medical Informatics. As for receipt analysis of immune checkpoint inhibitors for lung cancer, we demonstrated that 3.76% of lung cancer patients were using immune checkpoint inhibitors. In non-small cell carcinoma, 4,447 patients received pembrolizumab and 677 patients received nivolumab, comparing one year and three years from start, 17% of 1326 patients received nivolumab at one year and 6% at three years.

研究分野：医療情報

キーワード：ビックデータ real world data

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

研究開始当初は関節リウマチの治療に関する 8 薬剤の有効性および安全性の比較を学会に発表したところであった。これらの論文の雑誌掲載とともに他分野での研究を行って効果があることを示すために肺がんにおける研究を NDB データで行うことを計画した。肺非小細胞がんには多くの化学療法がおこなわれるが、特に免疫チェックポイント阻害薬の利用状況について実臨床データ (RWD) としての解析はほとんど行われていない。

## 2. 研究の目的

NDB データを用いて臨床研究に匹敵するような研究ができることを示すことを目的としている。関節リウマチにおける研究発展とその手法を公開するとともに、肺非小細胞がんの NDB による免疫チェックポイント阻害薬の治療の実際の状況とその効果について研究する。

## 3. 研究の方法

(1) 関節リウマチに関する研究成果をまとめて論文化するとともに、医療情報学会においてシンポジウムを主宰し方法論を広めるとともに、論文としてその方法を公開することで NDB 研究を普及促進させる。

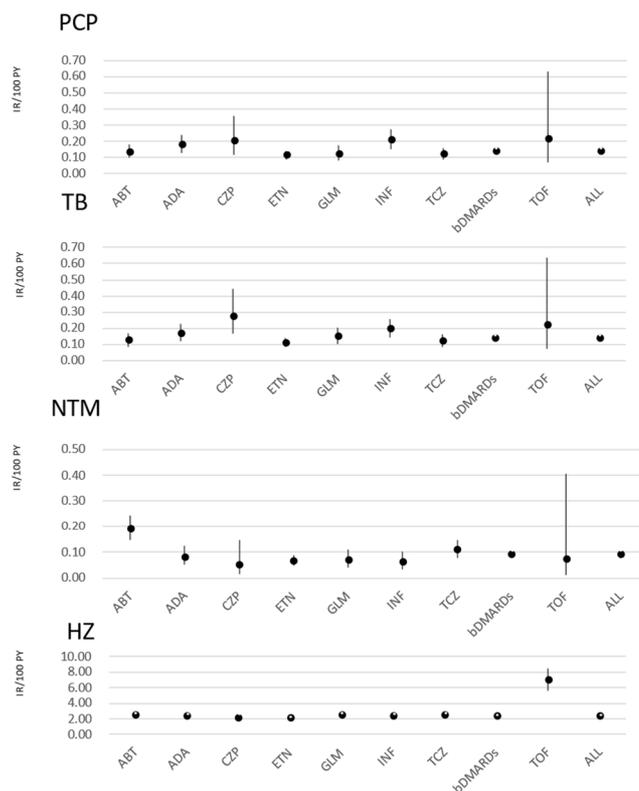
(2) NDB データを利用して化学療法剤、とくに免疫チェックポイント阻害薬の投与期間をレセプトから抽出することで各化学療法薬の継続期間と生存期間を算出する

## 4. 研究成果

(1) 2022 年医療情報学会において「NDB でこんなことができる」と題してシンポジウムを開催し、NDB の歴史、NDB の課題、NDB の応用を京大加藤源太先生、医療経済研究機構の満武巨裕先生などに登壇いただき、また高林が臨床応用方法について説明した。2023 年には同じく医療情報学会において「あなたも NDB 研究ができる」と題してシンポジウムを開催し実際の応用例を安藤をはじめ何名かのシンポジストに紹介していただいた。さらにこれらをまとめて NDB 臨床応用の実例について論文投稿した。

(2) 関節リウマチに対する生物学的製剤の安全性について日和見感染症の発症頻度をまとめ 2023 年日本リウマチ学会、日本呼吸器病学会に発表した。ニューモシスチス肺炎で 0.14 (95%CI : 0.12-0.16) 結核で 0.14 (0.12-0.15) 非結核性抗酸菌症で 0.09 (0.08-0.11) 帯状疱疹で 2.40 (2.34-2.47) で、各薬剤間では、帯状疱疹のトファシチニブ (TOF) が 7.0 (5.7 8.59) とバイオ製剤全体の 2.4 (2.31-2.44) と大きな差が見られる以外はほとんど薬剤間の差はなかった。従来の各薬剤の市販後調査のデータでは薬剤間に大きな差異がみられていたが、これらと今回のデータとの相違は、NDB データでの解析結果が対象数と観察期間ともに市販後調査よりはるかに

大きいことで市販後調査よりも精度が高くなったためと考えられ、実際に市販後調査が長期になるほどその結果が我々のデータに近似してくることから、NDB 研究の持つ意義が示された。

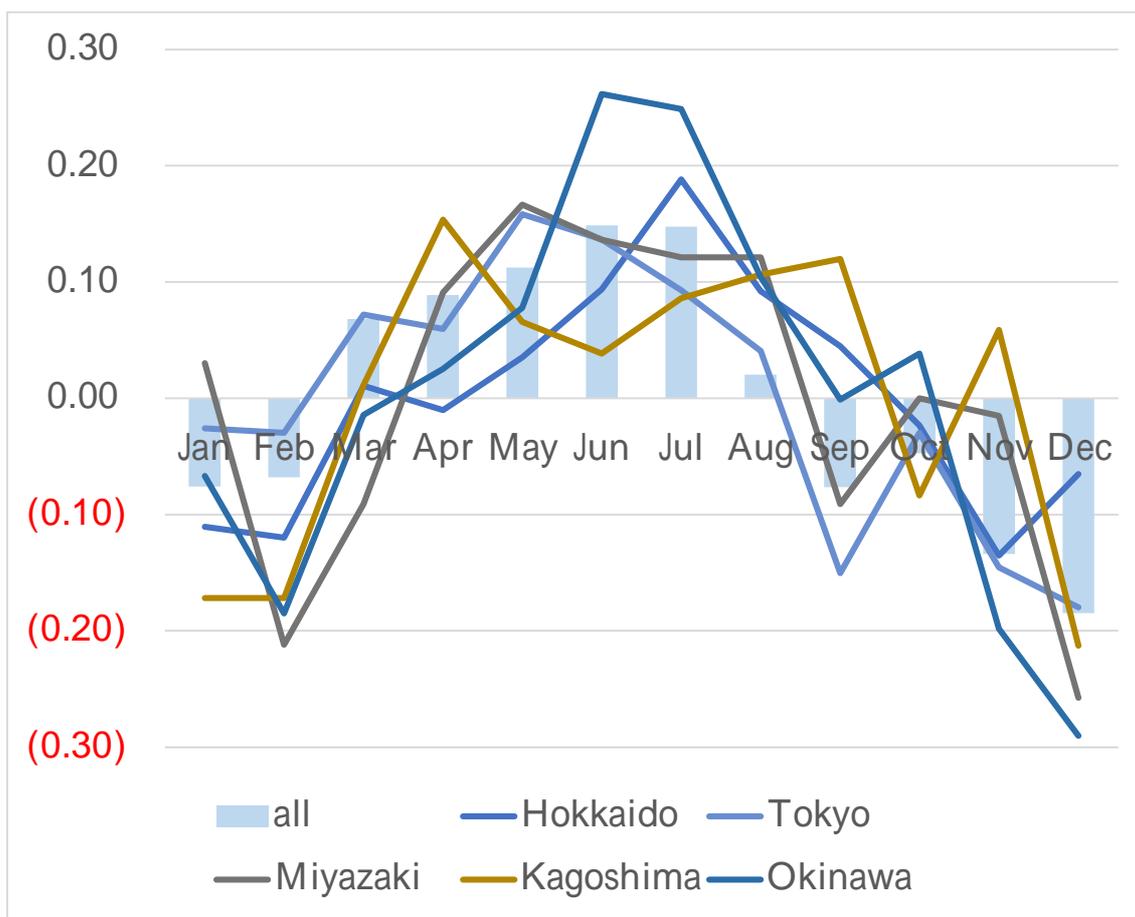


市販後調査と本研究結果(NDB解析)の比較

		IFX	ETN	ADA	TCZ	ABT	All
PCP	市販後調査(%)	0.44	0.18	0.33	0.16	0.1	
	NDB解析(/100PY)	0.21	0.12	0.18	0.12	0.14	
	NDB(%)						0.25
TB	市販後調査(%)	0.28	0.07	0.08	0.13	0.03	
	NDB解析(/100PY)	0.19	0.11	0.17	0.12	0.12	
	NDB(%)						0.25
NTM	市販後調査(%)	0.14	0.12	0.1	0.2	0.05	
	NDB解析(/100PY)	0.06	0.07	0.08	0.11	0.19	
	NDB(%)						0.16
HZ	市販後調査(%)	0.34	0.81	0.7	1.1	nd	
	NDB解析(/100PY)	2.4	2.2	2.4	2.5	2.6	
	NDB(%)						4.2

(3)関節リウマチ患者に対する生物学的製剤の新規開始時期についての季節変動を示し、これが5月から7月に高く、11月から2月にかけて低いことが明らかになり、さらにこれは地域差がな

いことが示された。このことはリウマチ患者の訴えや検査データの異常が春から夏にかけて高いことと一致している。



(4)肺がんに関する免疫チェックポイント阻害薬について2019年3月から2022年3月までの解析を行った。2022年3月時点において、何らかの治療がされていて肺癌の診断がある患者数は245,435名であり、そのうち非小細胞肺癌 70,607(腺癌 37,369名、扁平上皮癌 11,068名、大細胞癌 422名、その他 21,748名)、小細胞肺癌 8,009名、その他 166,819名であった。

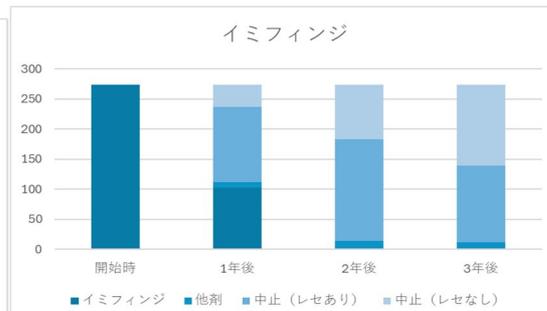
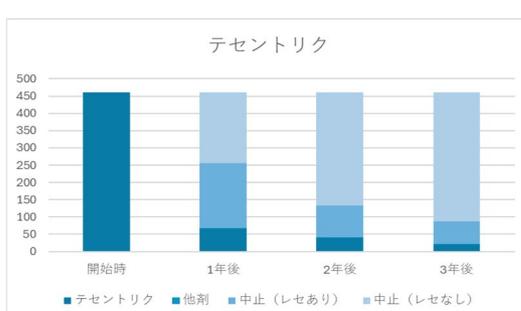
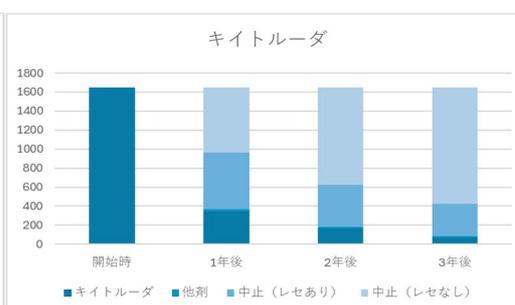
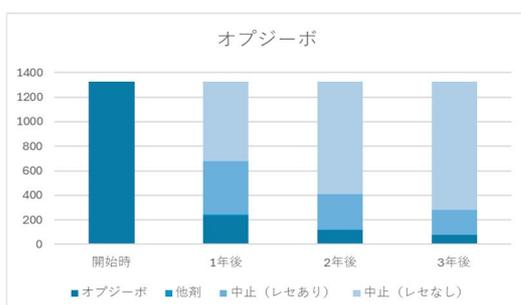
(5)肺がんで免疫チェックポイント阻害薬を用いているのは9,228名(3.76%)であり、非小細胞肺癌で7,436名(10.5%)、小細胞肺癌で1,095名(13.7%)であった。

非小細胞肺癌での内訳はペムプロリズマブ 4,447名、ニボルマブ 677名、アテゾリズマブ 1,203名、デュルバルマブ 1,109名であった。小細胞肺癌ではアテゾリズマブ 573名、デュルバルマブ 508名、ニボルマブ 14名であった。4年間でどの薬剤も使用数は増加しており、特にニボルマブの増加率が高くなっている。

(6)治療の継続については開始時から1年2年3年後を比べるとニボルマブが1326例中1年後

232例(17%)、2年後117例(9%)、3年後76例(6%)、ペムプロリズマブ1645例中350例(21%)、168例(10%)、74例(4%)、アテゾリズマブ460例中66例(14%)、40例(9%)、20例(4%)、デュルバルマブ275例中103例(37%)、0例(0%)、0例(0%)であった。一方でレセプトの有無で算出した生存割合はニボルマブで1年後51%、2年後31%、3年後21%、ペムプロリズマブで各59%、38%、26%、アテゾリズマブで55%、29%、19%、デュルバルマブで86%、67%、51%であった。

これらのデータは免疫チェックポイント阻害薬の治療ガイドラインなどのために治療期間や適応症例にバイアスがかかっており、さらに免疫チェックポイントの単独治療なのかIV期の症例なのかあるいは周術期の症例なのかを区別せずに全てを包含した概観としての数字である。今後は周術期の使用なのか、化学療法の併用があるのかなどで層別解析を行う予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takabayashi K, Ando F, Ikeda K, Fujita S, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T.	4. 巻 32(5)
2. 論文標題 Trend in prescription and treatment retention of molecular-targeted drugs in 121,131 Japanese patients with rheumatoid arthritis: A population-based real-world study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 857-865
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mr/roab126.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ando F, Takabayashi K, Fujita S, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T.	4. 巻 33(1)
2. 論文標題 Seasonal exacerbation of rheumatoid arthritis detected by big claims data analysis: A retrospective population study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 46-53
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mr/roab122.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takabayashi K, Ando F, Ikeda K, Nakajima H, Hanaoka H, Suzuki T.	4. 巻 33(6)
2. 論文標題 Incidence of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis treated with different molecular-targeted drugs: A population-based retrospective cohort study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol	6. 最初と最後の頁 1078-1086
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/mr/roac133.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 高林克日己 安藤文彦 鈴木隆弘	4. 巻 -
2. 論文標題 ビッグデータ(NDB)研究への誘い! 世界最大級のレセプトデータを用いた解析手法	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 千葉医学会誌 2024(accept)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高林克日己 鈴木隆弘
2. 発表標題 NDBデータでこんなことができる
3. 学会等名 日本医療情報学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高林克日己 安藤文彦 鈴木隆弘
2. 発表標題 NDBデータを用いた生物学的製剤，Jak阻害薬使用関節リウマチ患者 における日和見感染発症率の検討
3. 学会等名 日本リウマチ学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高林克日己 鈴木隆弘
2. 発表標題 NDBデータによる関節リウマチ生物学的製剤使用者の日和見感染発症数の解析
3. 学会等名 日本呼吸器学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	花岡 英紀  (Hanaoka Hideki)  (80361426)	千葉大学・医学部附属病院・教授    (12501)	

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
---------	---------