

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10290

研究課題名（和文）基礎や臨床研究で得られた臨床上での有用性はリアルワールドデータで検証できるのか

研究課題名（英文）Verification of clinical usefulness obtained in basic and clinical research with real-world data

研究代表者

村木 優一（Muraki, Yuichi）

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50571452

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では「基礎や臨床の研究から導き出される実際の患者さんへの有用性」を評価するため、日常診療から集積される医療リアルワールドデータ（RWD）を用いて検証することを目的とした。基礎研究で得られた結果に基づく患者への影響をRWDを用いて検証できた。また、臨床研究で対象とされない患者を含むRWDを用いて同様に臨床研究での課題を検証できた。本結果は、RWDの新たな活用法の1つとして国民へ還元できるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

基礎研究から導き出される臨床的有用性の仮説検証はこれまで困難であった。さらに、臨床研究では一部の患者が除外されるため、全ての患者を含めた有用性を評価する課題があった。本研究では、日常診療から得られる医療リアルワールドデータを用いた研究がこれらの課題を解決する手段の1つとなり得ることを示した。これらの結果は、基礎研究で得られた臨床応用に対する仮説の検証や少子高齢化社会における複数の合併症を持つ患者を含む幅広い患者に対する治療の適用性を高めることができるため、学術的なみならず社会的にも大きな意義があると考えられる。

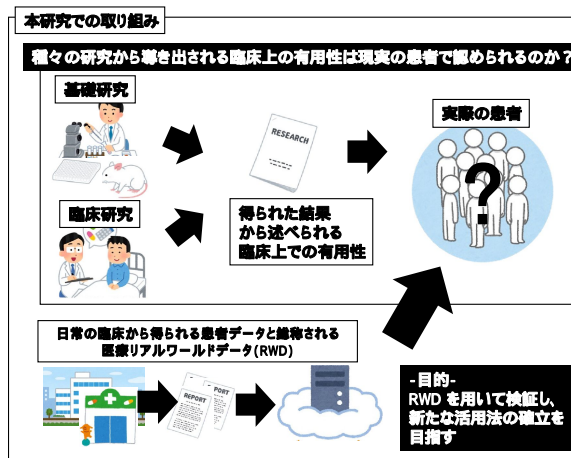
研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to evaluate the "usefulness to actual patients derived from basic and clinical research" by utilizing real-world data (RWD) accumulated from routine medical practice. The impact on patients based on the results obtained from basic research could be verified using RWD. Additionally, we were able to examine the challenges in clinical research using RWD, which includes patients not covered in clinical trials. We believe that these results can be returned to the public as one of the new ways to utilize RWD.

研究分野：臨床疫学、薬剤疫学

キーワード：リアルワールドデータ 保険請求情報

### 1. 研究開始当初の背景

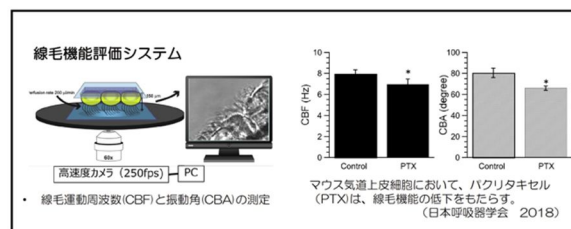
基礎研究は様々な臨床上的問題解決に向けて仮説が立てられ、行われている。また、基礎研究で得られた結果に基づき、臨床試験が行われる。これまで、こうした潮流で様々な研究が実施されてきた。しかし、臨床試験は条件設定が厳格であり、実際の患者さんではどのような影響が得られるのか不明な場合も多く、評価する場合でも多くの時間を要している。また、基礎研究の結果から導き出される臨床上的有用性は、臨床試験として計画することが非常に困難なものもあり、実際の患者さんで評価できていないことも多い。一方、臨床研究でも条件設定が厳格であるため、除外患者を対象とした影響は十分評価されていない。



近年、日常の臨床から得られる患者データと総称される医療リアルワールドデータ (RWD) のデータベースを用いた研究が行える環境が整いつつある。RWDを用いた研究は、研究デザインを考慮する上でエビデンスレベルの高いランダム化比較試験における欠点を補うものとして期待されている。一方、RWDのデータベースは、データ源の特徴に応じて補完されるデータの適応範囲(年齢、検査値等)や追跡性など様々な制限があり、使用するデータ源で明らかにできる内容が異なるため、目的に応じて活用する必要があるが未だ未開拓な部分も多い。

### 2. 研究の目的

これまでに、本学病態生理学分野では、殺細胞性のあるタキサン系抗がん剤(パクリタキセル等)が、マウス細気管支線毛細胞の運動を抑制することを線毛機能評価システムにより明らかにした(右図: 日本呼吸器学会誌 7 (suppl): 194-194, 2018)。そのため、タキサン系抗がん剤の投与患者では、細気管支線毛細胞の運動抑制に伴い呼吸器感染症に罹患しやすいことが予想される。



一方、臨床試験や臨床研究において、条件設定が厳格であることから結果に一貫性がないことや対象集団が異なることにより、有害事象や長期間の評価が困難な場合が存在する。また、リアルワールドデータのデータ源によっても得られた結果には限界があり、他のリアルワールドデータを用いた検証が必要である。

このように基礎研究や臨床研究で得られた結果から導き出される実際の臨床上的有用性を評価するには、日常の臨床から得られる患者データである RWD で評価することが必要となる。そこで、本研究の目的は、「基礎や臨床研究で得られた臨床上的有用性をリアルワールドデータで検証することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 基礎研究で得られた臨床上的有用性の検証

2008年から2020年における大規模保険請求情報を使用し、タキサン系抗がん剤であるドセタキセルと対照群としてアファチニブが単剤で治療された肺癌患者を抽出した。患者背景を傾向スコアマッチングにより調整した後、呼吸器感染症の発現率を比較した。また、呼吸器感染症の発現に影響を及ぼす因子を条件付きロジスティック回帰分析を用いて評価した。感度分析として尿路感染症の発現についても同様に調査した。

#### (2) 臨床研究で得られた臨床上的有用性の検証

抗がん剤治療や薬物治療に伴う二次がんの発生は回避すべき有害事象の1つである。これまでにこうした有害事象における評価に対して臨床試験が行われているものの、一定の見解が得られないことや、臨床試験の結果が日本の状況と異なる場合、使用するデータ源では評価できる項目が異なるなどの問題があった。そこで、日本で抗がん剤治療を受けた悪性リンパ腫や関節リウマチの患者における二次がんの発生について評価した。

### 4. 研究成果

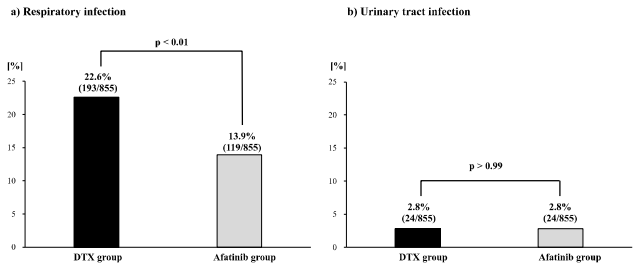
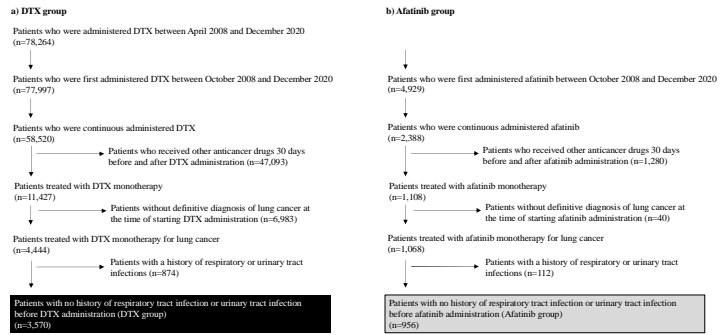
(1) 基礎研究で得られた臨床上的有用性の検証

ドセタキセルおよびアファチニブの対象患者を 3570 例、956 例抽出し (右図) 傾向スコアマッチングにより患者背景を調整した各 855 例に対して、呼吸器感染症および尿路感染症の発現率を比較した。

呼吸器感染症の発生率はアファチニブ群よりもドセタキセル群で有意に高かった (22.6% vs 13.9%,  $p < 0.01$ ) が、尿路感染症の発生率は群間で差を認めなかった (2.8% vs 2.8%,  $p > 0.99$ ) (右図)。

また、ドセタキセルは呼吸器感染症の有意なリスク増加と独立して関連していたが (調整オッズ比: 1.68、95%信頼区間: 1.23-2.29) 尿路感染症は関連していなかった。

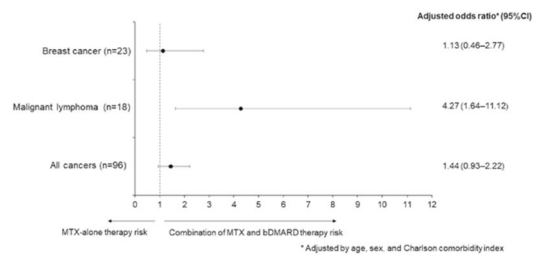
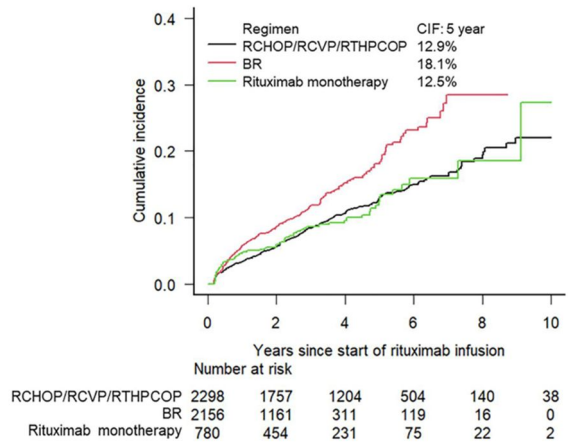
そのため、肺がんに対してドセタキセルを投与されている患者は、呼吸器感染症を発症するリスクが高いことが明らかとなり、基礎研究で立てられた仮説を RWD を用いて検証できた。今後、他の殺細胞性抗がん剤での影響も調査し、更なる検証が必要である。



(2) 臨床研究で得られた臨床上的有用性の検証

2009 年から 2020 年の間にリツキシマブベースの化学療法を受けた低悪性度 B 細胞リンパ腫 (iBCL) の未治療患者 5234 人を 3 つのコホート (リツキシマブ単剤療法 (N=780) RCHOP/RCVP/RTHPCOP (ドキシソルピシンをピラルピシンに置換) (N=2298) ベンダムスチン/リツキシマブ (BR) (N=2156) に分類した。二次がんの発生は 589 例で、そのうち骨髄異形成症候群が最も多かった (1.7%)。二次がんの累積発生率は、リツキシマブ単独療法 ( $p < 0.01$ ) または RCHOP/RCVP/RTHPCOP 療法 ( $p < 0.0001$ ) を受けた患者よりも BR 療法を受けた患者で有意に高かった (右図)。RTHPCOP 療法は、特に日本で用いられている治療法であり、リアルワールドデータを用いることで他国で実施される臨床試験から漏れる患者における有害事象の発生頻度を検証できた。

また、関節リウマチ患者における二次がんの発症も重篤な有害事象の 1 つである。これまで有害事象データベースによりその危険性は明らかにされていたが具体的な発生リスクは評価されていなかった。しかしながら、保険請求情報を利用し、一般的な日本人における発生率との違いや悪性リンパ腫の発生リスクが明らかとなった。複数のリアルワールドデータを用いた研究は、それぞれのデータ種の利点欠点を活かすことで活用の可能性を示唆するものと考えられる。



これらの成果は、RWD を用いて基礎や臨床研究における仮説の検証を行い、実際の患者さんの治療に貢献することが期待され、RWD の新たな活用法の 1 つとして国民へ還元できるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Dote Satoshi, Inose Ryo, Goto Ryota, Kobayashi Yuka, Muraki Yuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk of a second cancer and infection in patients with indolent B cell lymphoma exposed to first line bendamustine plus rituximab: A retrospective analysis of an administrative claims database	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	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） 10.1002/hon.3128	査読の有無 有
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 冢瀬諒、後藤良太、細木誠之、芦原英司、村木優一
2. 発表標題 ドセタキセルを投与された肺がん患者における呼吸器感染症の発現状況の評価：基礎研究で得られた仮説に対する大規模保険請求情報を用いた検証
3. 学会等名 第143回日本薬学会
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	冢瀬 諒 (Inose Ryo) (10868152)	京都薬科大学・薬学部・助教  (34306)	
研究分担者	細木 誠之 (Hosogi Shigekuni) (30433254)	京都薬科大学・薬学部・准教授  (34306)	

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