

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) アカデミアによる医療情報データベース研究におけるMID-NET利活用に関する研究

(英語) Utilization of MID-NET for studying medical information databases by academia

研究開発実施期間: 平成30年8月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 三角 俊裕

(英語) Toshihiro Misumi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科臨床統計学 客員講師

(英語) Yokohama City University School of Medicine, Department of Biostatistics, Visiting Lecturer

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

【研究概要及び実施遂行にかかる経過】

本研究では、医療情報データベースシステム（MID-NET）を利用して、生物統計研究者と臨床医学研究者の協働により、臨床的に意義がある研究テーマについて、個人の追跡が不要な(I)横断的な解析による治療・疾患の実態調査、個人の追跡が必要な(II)縦断的な解析による治療・病態過程の分析、の大きく二つに分けて検討を行う。本研究の具体的な研究テーマとしては「経口抗凝固薬の適正低用量の患者の実態調査及び脳卒中との関連性の検討」を目的とした。研究テーマの選択基準については、(I)横断的な解析による治療・疾患の実態調査、(II)縦断的な解析による治療・病態過程の分析の両者について、臨床的に検討する意義のあるテーマを設定できるものとした。また、実施可能性について、横断的解析か縦断的解析か、実態調査か分析的研究か等、様々な観点から検討できるようなテーマとした。

また、これらの検討を行う上で、統計的因果推論や機械学習に関する高度な専門的知識を要する動的治療レジメ解析（Chakraborty and Moodie, 2013）と呼ばれる発展的な統計手法や生存時間解析等が MID-NET 上で有効であるかどうかを検討した。また、本研究課題では、MID-NET の利用料の分類における「製造販売後調査以外の調査（分析用データセット利用なし）」にて利用申請することが前提となっているため、手元に個票データがない中でどこまで分析的な検討ができるか、実施可能性を検討するとともに、MID-NET のデータを用いて発展的な薬剤疫学研究を行う際の注意点や限界点を明らかにすることも目的とした。さらに、アメリカ食品医薬品局 FDA が 2017 年 8 月に発行したガイダンス「Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices」において、いわゆるリアルワールドデータが規制科学の観点から有用なデータソースとなるかどうかについて、治療・交絡因子・アウトカムの各変数の十分な測定がなされていること、レトロスペクティブなデータであっても事前の研究計画に沿った解析がなされていること等、いくつかの条件が提示されていることを踏まえ、これらに十分配慮した計画、報告および考察を行い、国際整合化の視点の確保に努めた。

本研究は申請段階で以下のように研究目的および概要を設定し、AMED より採択された。(1) 医療情報データベースシステム（MID-NET）を利用し、生物統計研究者と臨床医学研究者の協働により、複数領域に渡る臨床的に意義がある研究テーマについて、①個人の追跡が不要な横断的な解析による治療・疾患の実態調査、および、②個人の追跡が必要な縦断的な解析による治療・病態過程の分析の検討を行うことを目的とした。(2) (1)を検証するため、以下 7 テーマの検証を予定していた。①糖尿病治療薬処方の変遷の実態調査、②原発性硬化性胆管炎 (PSC)/原発性胆汁性胆管炎(PBC)/自己免疫性肝炎(AIH)の実態調査および虚血性心疾患との関連性の検討、③経口抗凝固薬の適正低用量の患者の実態調査及び脳卒中との関連性の検討、④脆弱性骨折の患者追跡調査、⑤適切な透析導入時期の推定、⑥躁うつ病に対するリチウム投与と血中変動の実態調査および適切な投与量の検討、⑦抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウム投与と血中変動の実態調査および適切な投与量の検討。

一方、MID-NET を所轄する独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)では、MID-NET の利活用の区分「製造販売後調査以外（分析用データセットなし）」で定められた利活用の範囲として「1つのリサーチクエスチョンを解決することを目的としたプロトコルごと」を1区分とし、区分ごとに利用料を払うルールとなっている。研究開発代表者および研究開発分担者らは、本研究事業に申請する段階でその事実は把握していたが、その上で上記に述べた(1)が 1 つのリサーチクエスチョンにあたるという判断のもと、申請および書類通過後のヒアリングを通じて採択された。しかしながら、採択後、PMDA が設置する「MID-NET の利活用に関する有識者会議」において本申請内容は 1 区分として認められず、上述の(2)に記載した 7 テーマを 7 区分として別々に利用料を支払うべきという判断がなされた。その状況を受け、厚生労働省・PMDA・研究開発責任者（分担者）の 3 者での協議を経て、「経口抗凝固薬の適正低用量の患者の実態調査及び脳卒中との関連性の検討」の 1 テーマに絞っ

た形での研究計画修正および再申請手続きを行うこととなった。並行して研究代表者および分担者は MID-NET 利用者として必要な研修を受講し、2019 年 7 月段階で MID-NET の利用が可能な状況下であった。

一方、PMDA 内に有する MID-NET オンサイトセンターでのみ分析作業が可能であるという制約から、新型コロナウイルスに対する非常事態宣言、およびそれに伴う感染拡大防止施策により、PMDA 内のオンサイトセンターへのアクセスが一時期できなくなるとともに、本データの抽出用コードリストの作成にも相応の時間を要したこと、また、PMDA より抽出データの一部欠損が起きうることが発覚し、正確なデータの抽出のための諸手続きが必要であることなどを経て、2021 年 3 月 4 日より正式にデータ解析が可能となった。その後、オンサイトセンターにおける解析作業を継続し、2021 年 8 月 6 日に暫定的な結果を出力し、その後 2021 年 10 月 13 日に実施した班会議の内容を反映させた結果を反映させて、最終的に、2021 年 12 月 1 日、15 日、および 2022 年 3 月 9 日に主要な結果の出力を完了した。

【研究開発の成果およびその意義等】

本研究で注目した抗凝固薬は、心房細動が主な原因である心原性脳塞栓症の予防、および、深部静脈血栓症・肺梗塞の治療や再発の予防に推奨されている。抗凝固薬としては、以前からワルファリンが使用されてきたが、薬剤投与開始後、治療域へのコントロールが達成されるまでに少なくとも 4~5 日間を要することや、患者の凝固状態を定期的にモニタリングしなければならない等の問題がある。近年、抗凝固薬として、DOAC (Direct Oral Anti Coagulant) が開発された。腎機能や年齢、体重等で一部例外はあるものの、原則として用量の調整が不要であること、心房細動を起因とする脳梗塞の予防効果が、ワルファリンと非劣性もしくは優越性であること、深部静脈血栓症に対する治療では出血性合併症が低いこと、及び、院内死亡の低リスクに関係していたこと、等のエビデンスが集積されてきており、DOAC の使用頻度は増加している。本邦においても DOAC は承認されており、心房細動の脳梗塞予防に対してはダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが、深部静脈血栓症に対してはエドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンが臨床で使用されている。

しかしながら、DOAC の使い分けの指標などは明らかになっておらず、用量調整についても各薬剤メーカーからの推奨はあるものの、担当医の判断で、出血性リスクの高い患者や、高齢者に対して減量していることが多々認められる。そこで本研究では、経口抗凝固薬の使用の実態調査を行い、それが死亡、脳梗塞、肺梗塞、出血性合併症との関連性があるのかを探索的に検討した。また、年齢、性別、既往歴などを調整し、死亡、脳梗塞、肺梗塞、出血性合併症のリスク因子についても探索的に検討した。本研究の対象集団は、①心房細動の診断を受けた後、30 日以内にワルファリンまたは DOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) を処方された外来患者および入院患者、②入院ベースで、下肢および深部静脈血栓症・肺塞栓症の診断を受けた後、30 日以内にワルファリンまたは DOAC を処方された患者とした。

データに対するサーベイを実施した結果、以下の基準に基づいて、心房細動データセットおよび下肢および深部静脈血栓症・肺塞栓症データセットの準備を行った。MID-NET では(1) SS-MIX2 (電子カルテ)、(2) DPC、(3) レセプト、の各種データ抽出が可能であるが、以下理由により SS-MIX2 により得られた対象集団をもとに統計解析を行う方針とした。①DPC データは入院例でのみ観察されているため、外来例の観察も含む心房細動の解析が出来ない。また、下肢および深部静脈血栓症・肺塞栓症の解析のみで DPC データを用いる特段の理由がない。②レセプトデータに対する症例数を概算した結果、SS-MIX2 よりも症例数が少なかった。③各種データ間で症例は重複しているので、それぞれのデータセットを相互利用するメリットは小さいと判断される。さらに、疾患データに対する精査の結果、「疑い病名」は対象から除外し、本研究の主要アウトカムである心房細動および血栓塞栓の発症例を同定した。それを踏まえ、研究目的に即して患者背景情報の算出および生存時間解析を実施した。現在、心房細動および血栓塞栓に関する研究結果がまとまり、学術論文として投稿準備を進めるとともに、ワルファリン

ンの適正使用に関する調査および動的治療レジメ解析等を追加で試行し、さらなる学術的アプトットを目指している。

英文：

We investigated clinically relevant research themes across multiple disciplines through collaborations between biostatisticians and clinical researchers using the Medical Information Database Network (MID-NET). The themes were limited in response to the decision by the Expert Panel on the Utilization of MID-NET and were classified into two categories: (I) fact-finding surveys of treatments and diseases by cross-sectional analyses without individual follow-up and (II) longitudinal analyses of treatments and pathological courses with individual follow-up. We also evaluated whether dynamic treatment regimen analysis (DTRA, Chakraborty and Moodie, 2013) is effective using MID-NET. DTRA requires sophisticated expertise in statistical causal inference and machine learning, survival time analysis, etc. Because this study assumed an application of “Research other than post-marketing surveillance (without the use of the dataset for analysis)” among other use fee categories of MID-NET, we examined the feasibility of analysis when individual data is unavailable. Furthermore, we clarified advantages and limitations when conducting evolutionary pharmaco-epidemiological research using MID-NET data. Specifically, the association between the use of anticoagulants and the incidence of stroke was evaluated as a retrospective cohort study using MID-NET. A survey explored the use of oral anticoagulants and the association with incidences of death, cerebral infarction, pulmonary infarction, and bleeding complications. Risk factors for undesired outcomes were analyzed with data adjusted for patient characteristics. Additionally, we investigated the proper use of warfarin and the potential of using MID-NET data to predict a dynamic treatment regimen with warfarin. This study enrolled patients prescribed warfarin or DOAC within 30 days after initial diagnosis of atrial fibrillation and in-patients prescribed warfarin or DOAC within 30 days of initial diagnosis of lower extremity vein thrombosis, deep-vein thrombosis, or pulmonary embolism. We are preparing a manuscript on our atrial fibrillation and thromboembolism findings and planning a survey on the proper use of warfarin using DTRA.