

公募シンポジウム
NDBでここまでできる

NDB データの臨床研究への利活用

三和病院・千葉大学
高林克日己



No
conflict of
interests
to be
declared.



本発表では2017年厚労
省より認可を受けた



NDBデータ「関節リウマチ
における分子標的薬の有
用性と副作用に関する研
究」



で得られた結果の中から
発表の許可を得た既出
データを用いています

データベース解析による研究

記述 description

因果推論 causal inference

予測 prediction

層別解析 stratification

発見 discovery

康永秀生ら;統計手法が手に取るようにわかる本から

関節リウマチにおける生物学的製剤



2000年以降に始まった治療法

極めて有効な治療法であり、通常は継続して投与される

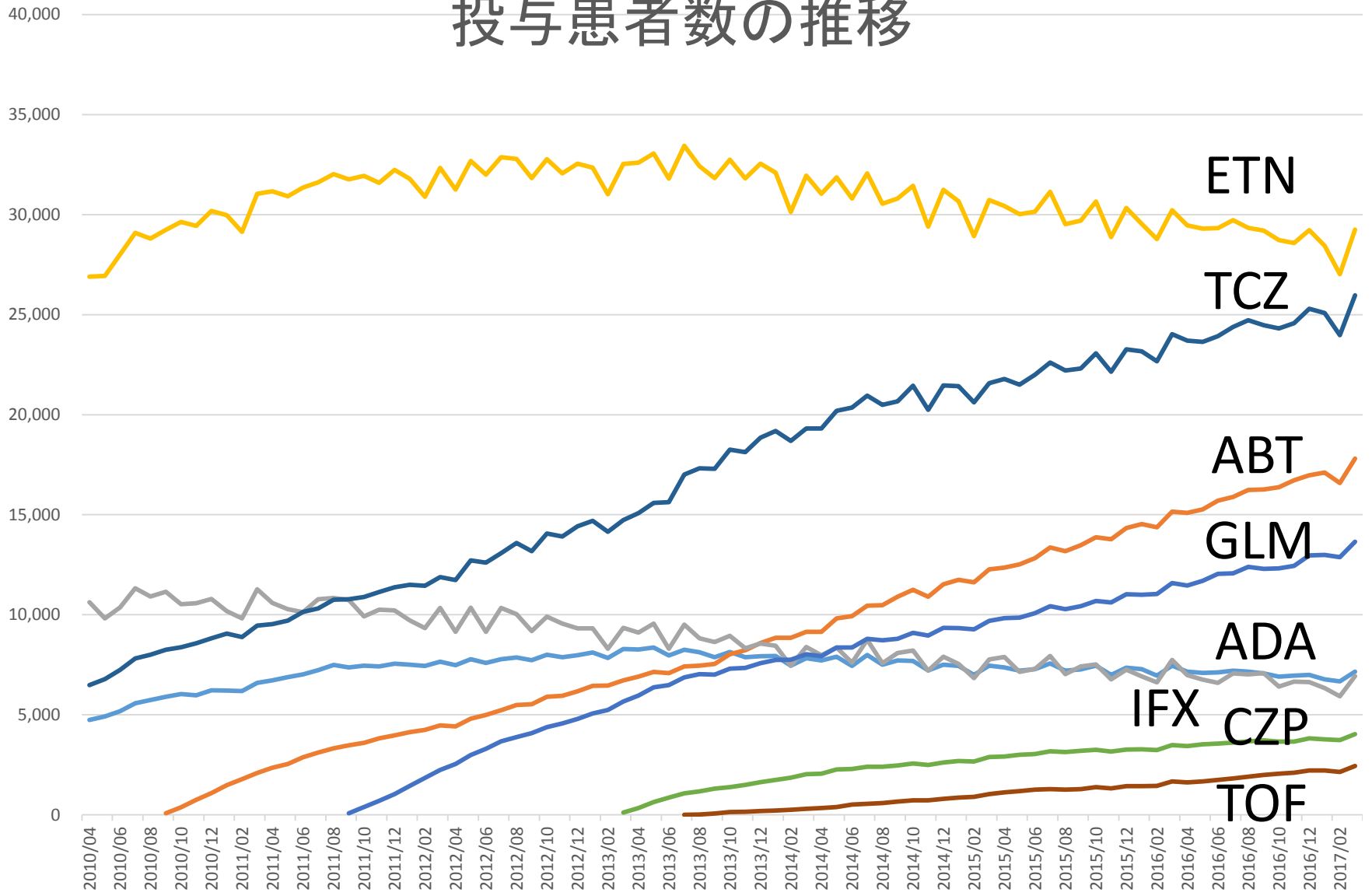
高価であるために、有効ではないと判断されれば中止される

10種を超える薬剤がある(薬効機序が異なる)が、相互比較を論じるものは少ない



生物学的製剤(バイオ製剤)間における有用性と安全性を検討する

投与患者数の推移



分子標的薬は高価であることから、その薬剤が実際に有効でなければ継続されない



継続率がほぼその有効性を示していると考えられる

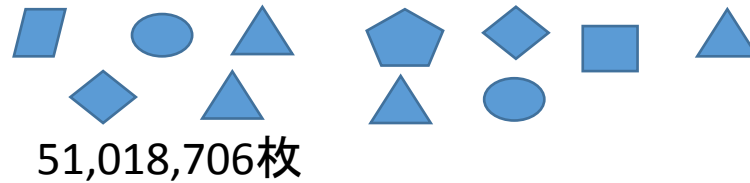
ただし、

投与中止になった場合、その理由は不明である。

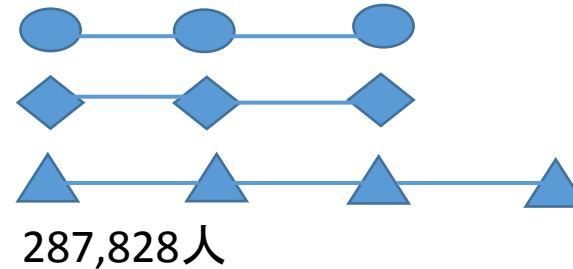
無効なのか、副作用なのか、合併症なのか？

転院なのか、死亡なのか、あるいは休薬なのか？

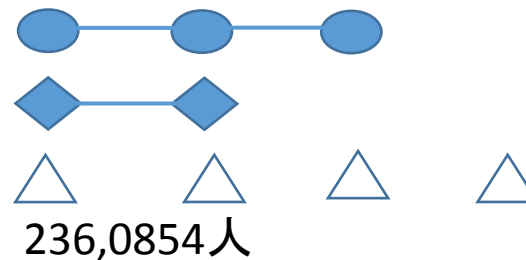
バイオ製剤使用経験者の
レセプトデータの整理
(16ファイルからの再構成)



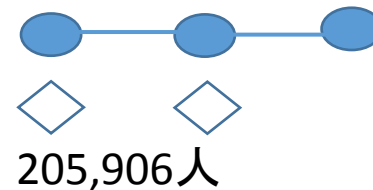
バイオ製剤使用経験者の
名寄せ



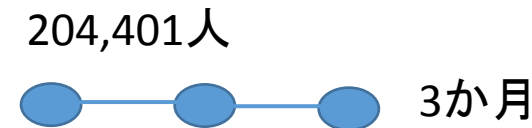
関節リウマチ患者の絞り込み



他疾患患者の排除



継続率の計算



複数月にわたり複数薬剤の
使用があるなどの患者

名寄せの方法 ID0: ID1[[ID2



ID1; (保険者＋被保険者番号)のハッシュ値

ID2; (姓名＋生年月日)のハッシュ値

ID1:8WtwdD3zx1USyS33X2Y3uVrU0bOidkYwsza4cw3X0zxcw9z2wZ0X1TU7d3yxZ45Vu,

ID2:YyswZzc0avvwOUdyyYwVuXStcdisywU00q89811wYSvsa3b369UuiTcZx3nUYzvx

A大学病院

ID1a	ID1a	ID1a	ID1a	ID1a	ID1a	ID1b
ID2x	ID2x	ID2x	ID2x	ID2y	ID2y	ID2y

B病院

ID1b	ID1b	ID1b
ID2y	ID2z	ID2z

Cクリニック

ID1a
ID2x

D医院

ID1d
ID2x

Definition of Naïve and Switched Cases

1年以内の休薬は継続期間とする

3か月以内の第2薬の投与開始をswitchとみなす

2010/4

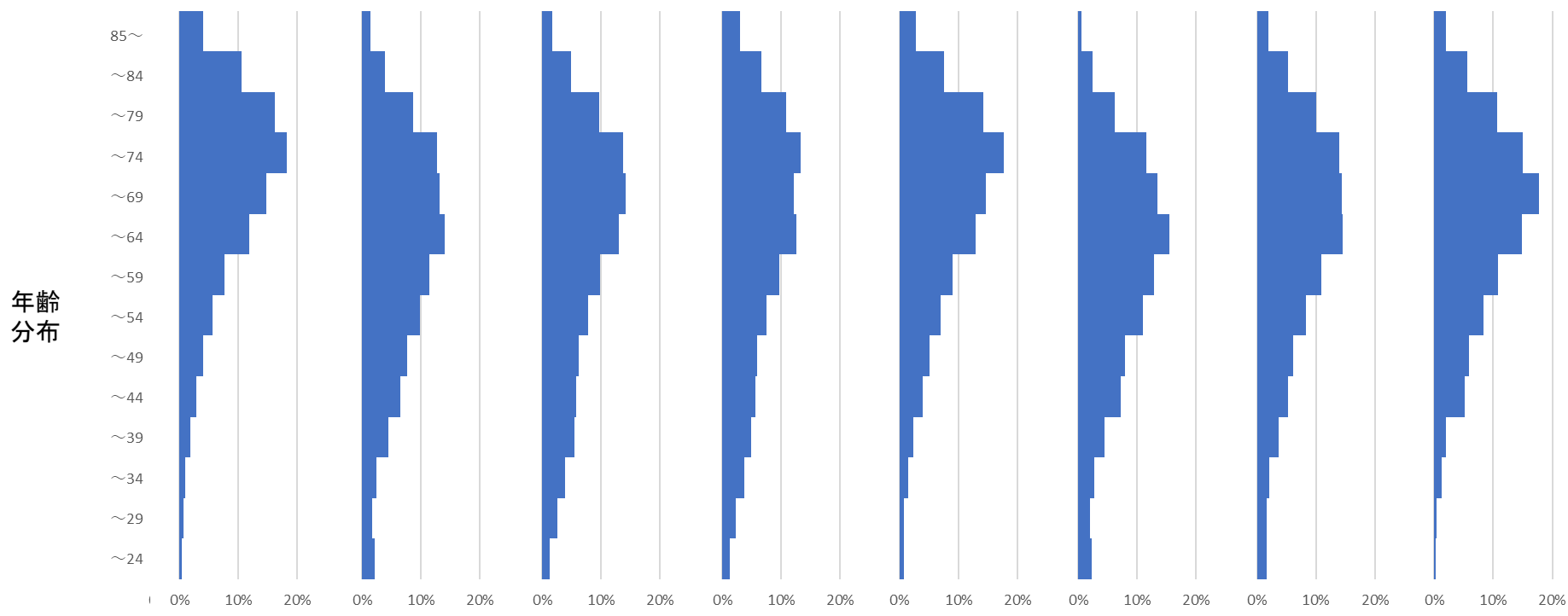
2017/3

From 204,401 persons



各薬剤投与患者の背景

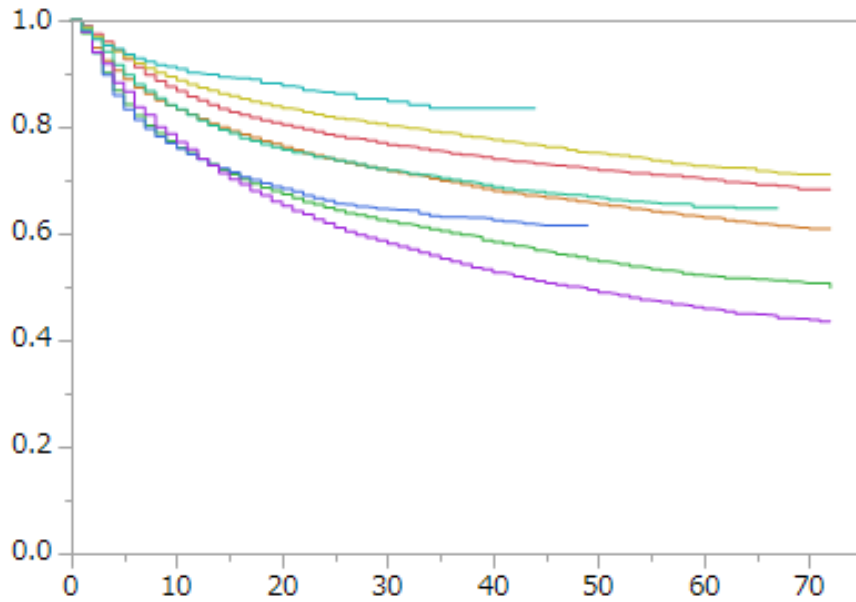
	ABT	ADA	CZP	ETN	GLM	INF	TCZ	TOF
N	29,506	19,524	9,348	42,316	26,081	13,824	38,695	3,732
(naive)	17,649	14,249	4,797	36,891	15,198	12,001	19,321	1,182
(switch)	11,857	5,275	4,551	5,425	10,883	1,823	19,374	2,550
年齢 (中央階級)	65~69	60~64	60~64	60~64	65~69	55~59	60~64	65~69
女性割合	80.9	78.7	81.2	80.0	81.0	77.5	79.4	80.0



薬剤別継続率 (naive/switch別)

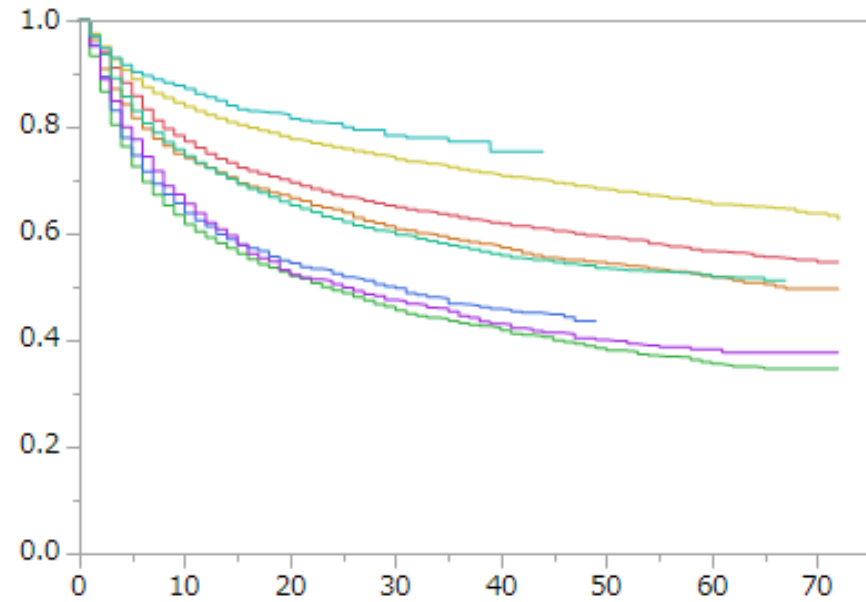


naive

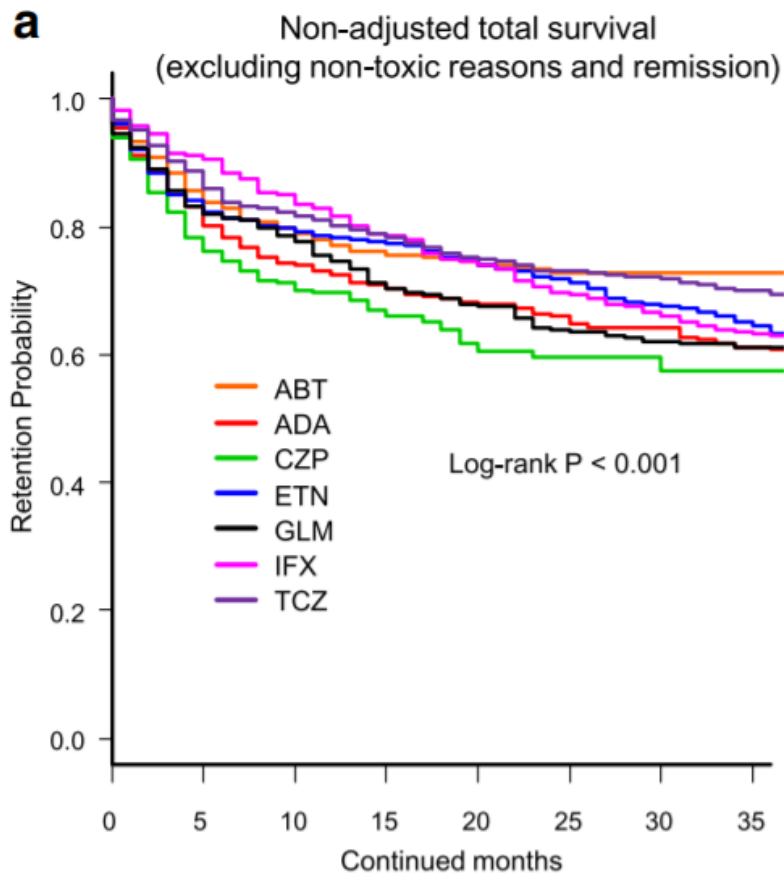


months

switch

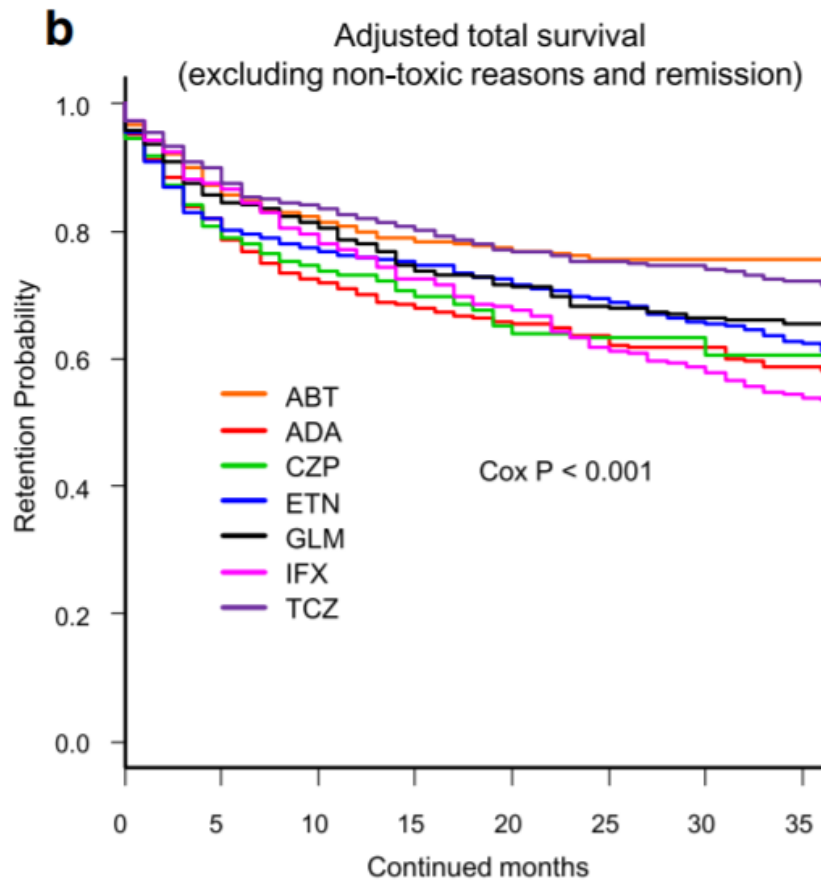


months



Number at risk

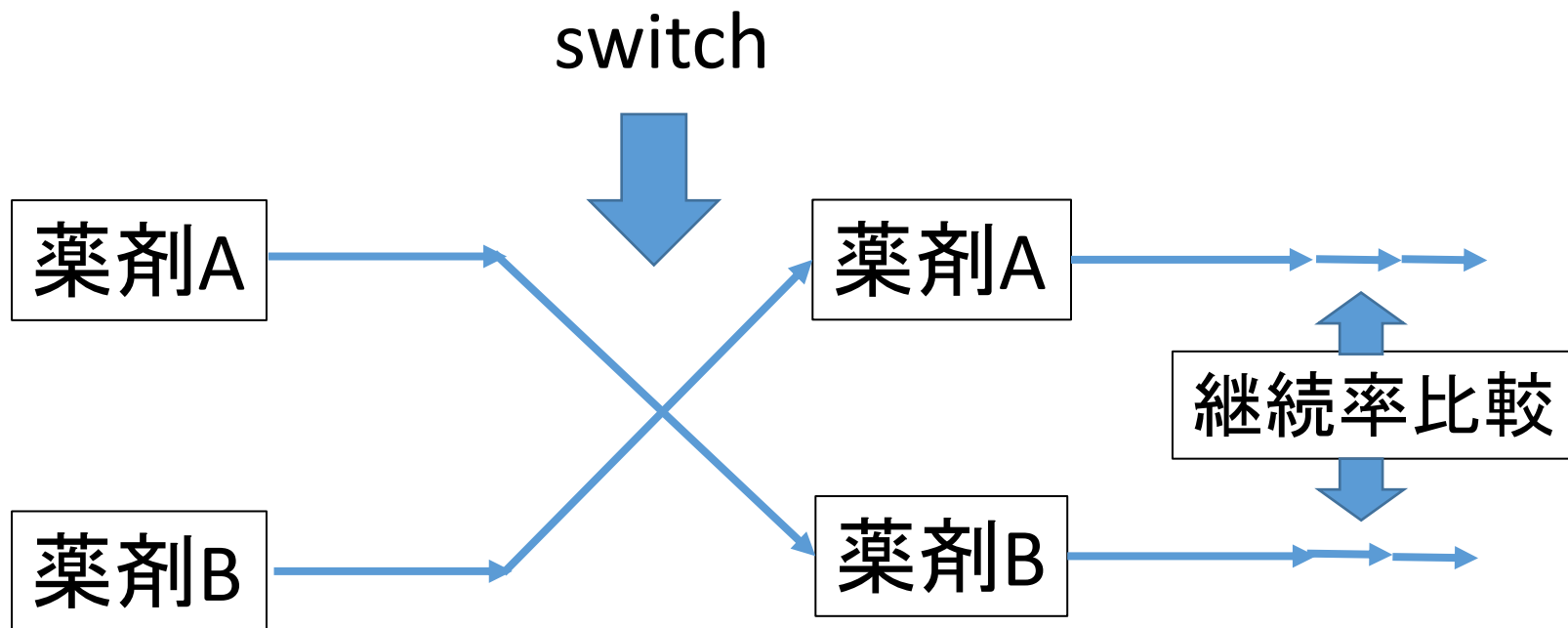
ABT	681	536	472	414	365	293	229	181
ADA	558	419	361	308	266	231	190	168
CZP	229	164	142	131	101	77	50	26
ETN	891	694	629	580	531	476	418	384
GLM	464	342	296	239	191	162	138	120
IFX	748	641	580	501	440	390	352	322
TCZ	895	709	613	548	461	412	350	302



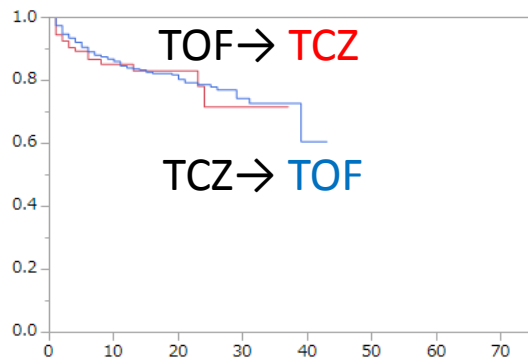
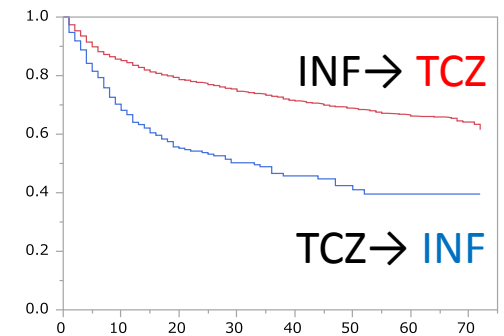
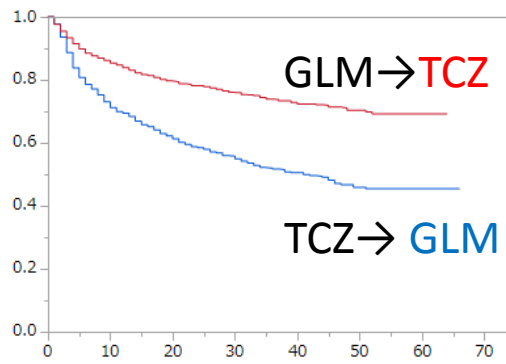
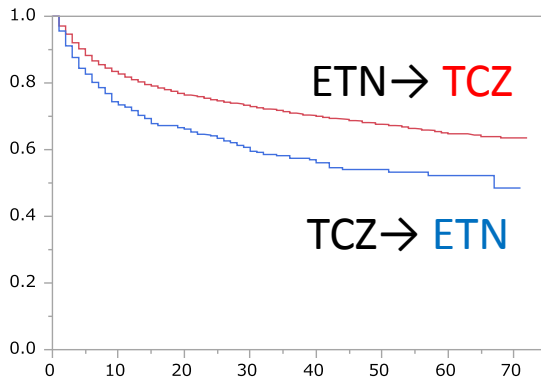
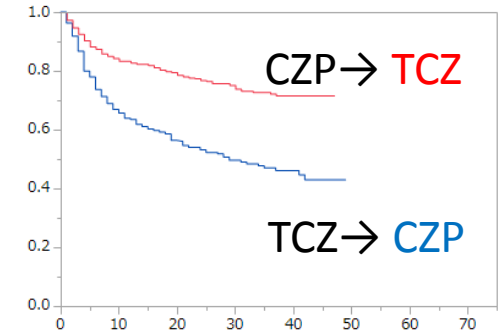
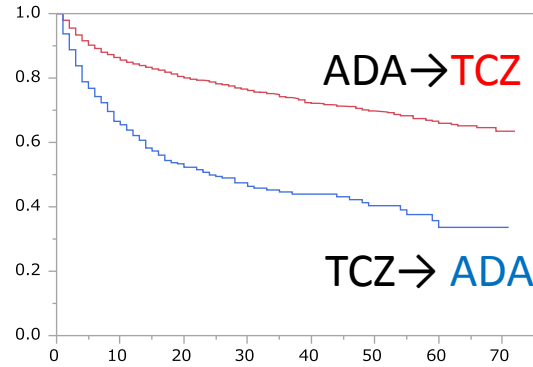
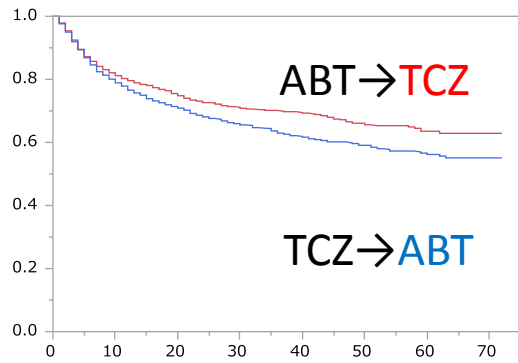
Number at risk

ABT	632	512	454	399	351	284	223	175
ADA	458	360	308	257	228	199	166	145
CZP	214	155	135	124	95	72	46	23
ETN	729	577	523	484	443	401	352	321
GLM	434	329	286	233	188	160	136	118
IFX	564	487	438	374	331	288	257	232
TCZ	752	623	536	477	397	353	296	251

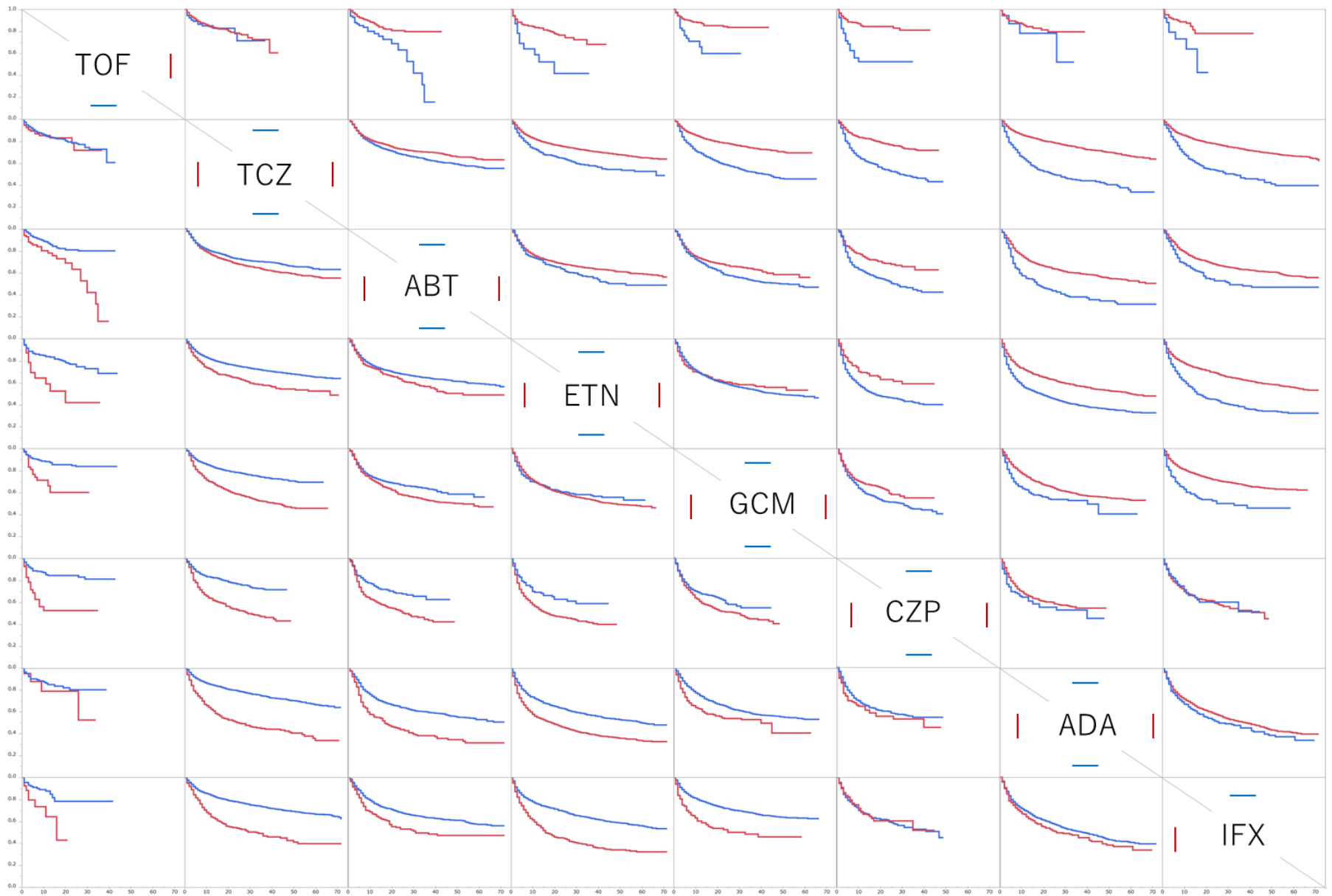
Switch例を利用した疑似Cross Over Test



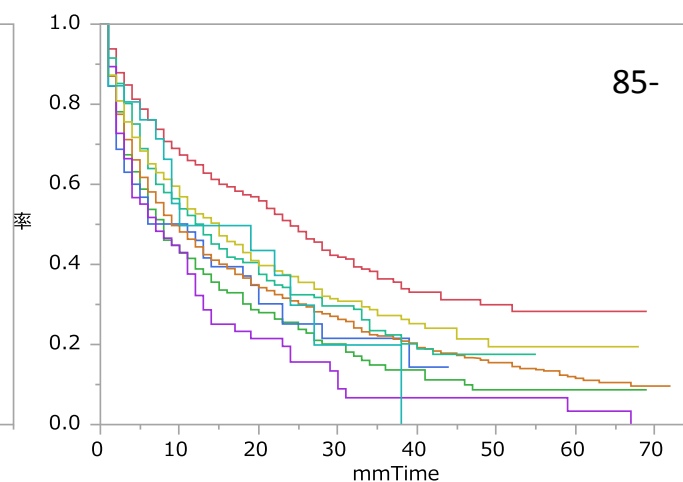
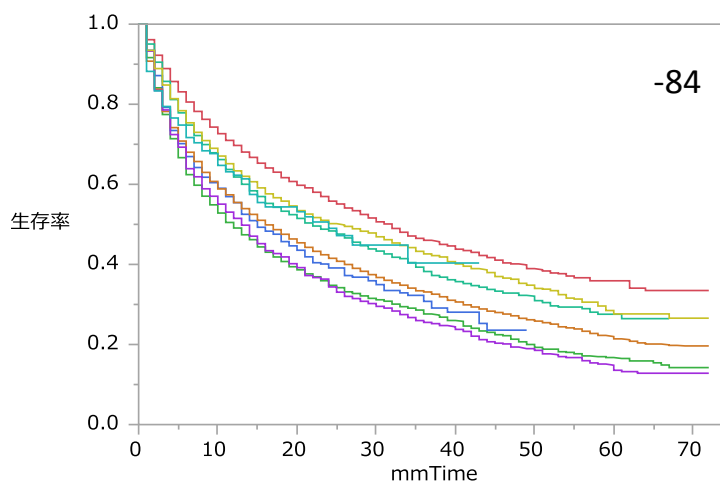
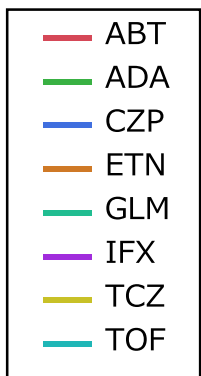
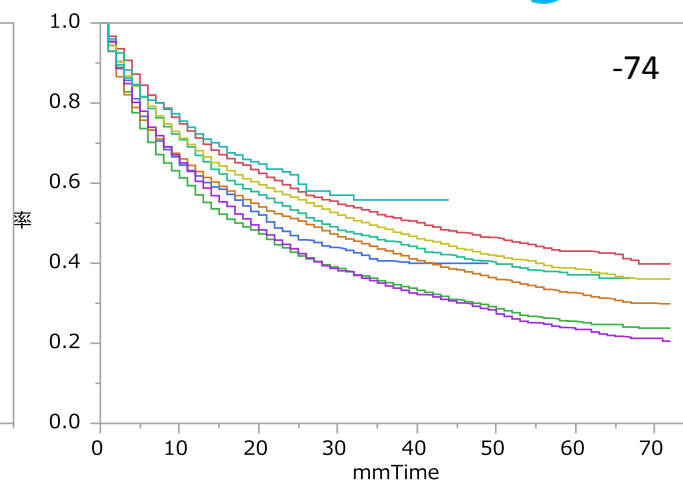
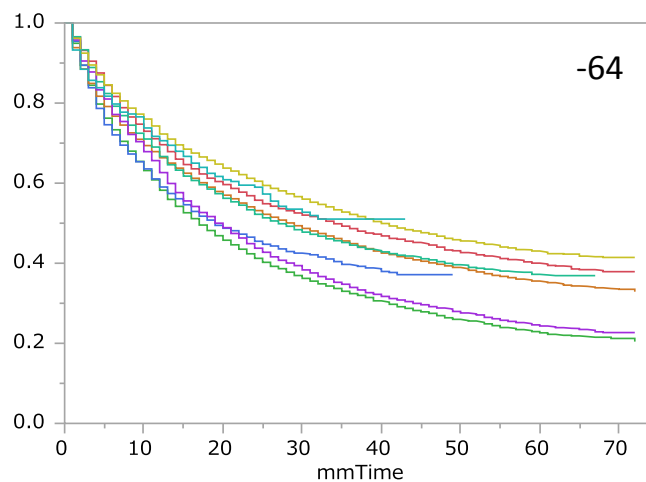
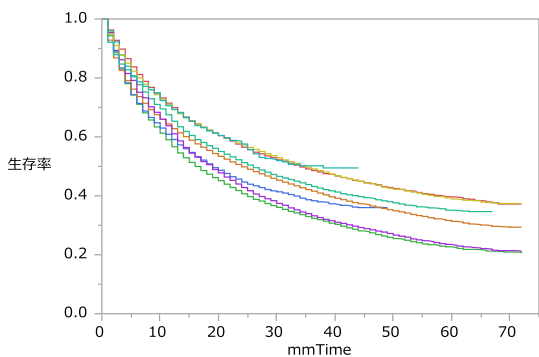
Switch例を利用したCross Over継続率 : TCZ



Switch例を利用したCross Over 継続率: 全薬剤



Naive例の年齢別継続率の比較



レセプトから合併症(日和見感染症)の検索

1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月
A	A	A	A	A	A	A	A	A B
A	A	A	A	A	A	A B		
A	A	A	A	A	A C	A	A	A

薬剤の組み合わせによる疾患の定義

	OI		DRUG				Patients	
	PCP	ST	PM					
PCP(ニューモシスティス肺炎)		+					572	
			+				103	
TB(結核)	TB	RFP	EB	INH	SM	PZA		
		+		+			602	
		+	+	+		+	527	
		+	+	+			518	
		+	+				338	
			+	+			59	
		+		+		+	41	
		+	+		+		41	
		+	+	+	+		31	
		+	+	+	+	+	29	
		+		+	+		27	
			+	+		+	24	
		+		+	+	+	16	
		+	+			+	14	
				+		+	14	
		+	+	+		13		
			+	+		12		
		+		+		10		
NTM(非結核性抗酸菌症)	NTM	RFP	EB	INH	SM	PZA	CAM	
		+	+				+	656
		+					+	245
			+				+	133
		+		+				39
		+	+	+				34
		+	+					31
		+	+	+			+	26
	+	+		+		+	23	
	+		+			+	13	
HZ(帯状疱疹)	HZ	VACV	FCV	ACV	VIDA			
		+					15,160	
			+				8,731	
				+			1,401	
				+		415		

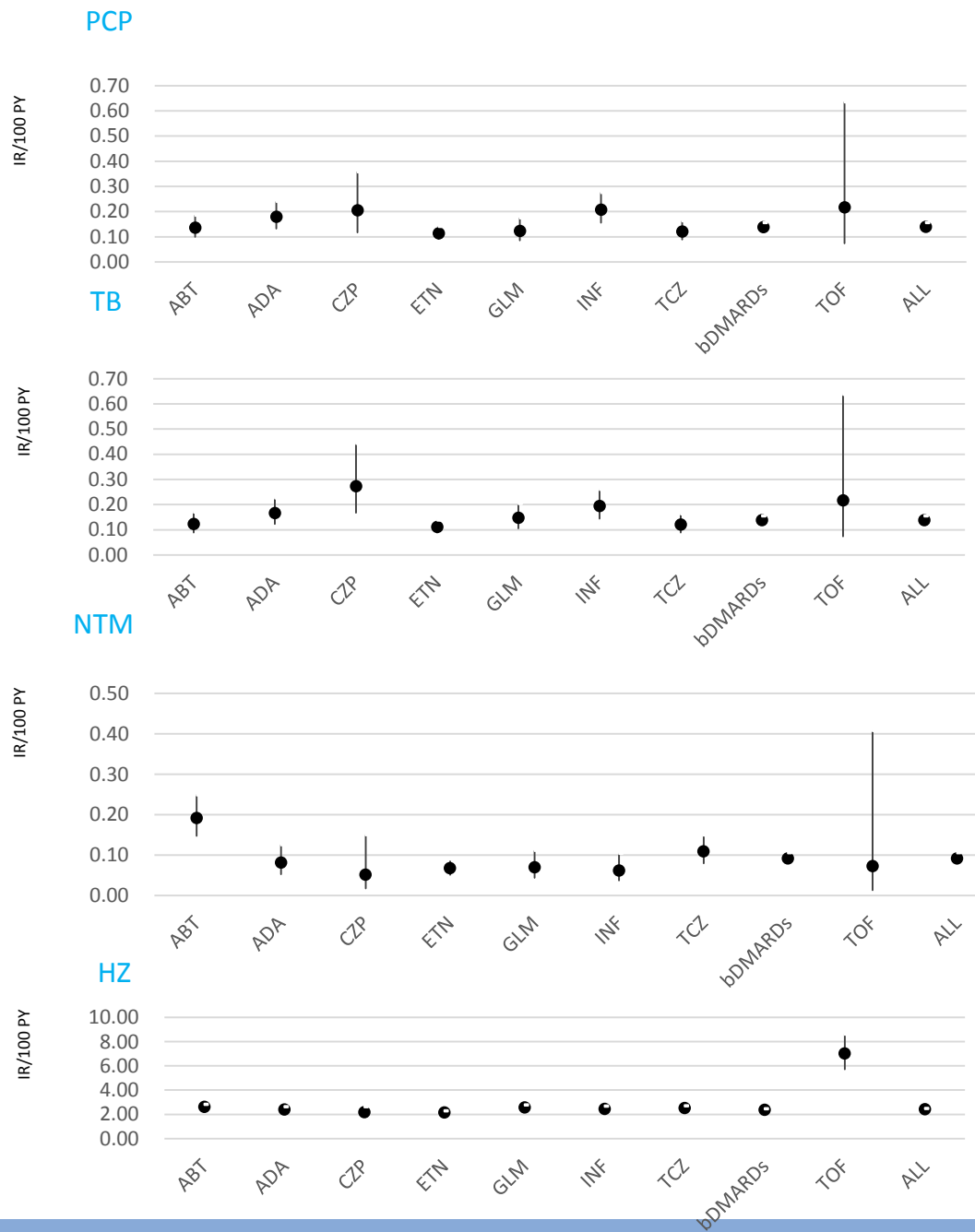
各日和見感染症の発症頻度



ALL

								bDMARDs	JAKi		
		ABT	ADA	CZP	ETN	GLM	IFX	TCZ		TOF	
PCP	Patients	17,647	14,248	4,797	36,887	15,197	12,000	19,314	120,090	1,182	121,272
	Events	40	44	12	84	30	47	42	299	<10	300-308
	IRs(/100PY)	0.14	0.18	0.20	0.11	0.12	0.21	0.12	0.14	0.22	0.14
	95%CI	0.1 - 0.18	0.13 - 0.24	0.12 - 0.36	0.09 - 0.14	0.09 - 0.17	0.16 - 0.28	0.09 - 0.16	0.12 - 0.15	0.07 - 0.63	0.12 - 0.16
TB	Patients	17,622	14,241	4,791	36,869	15,196	11,997	19,311	120,027	1,181	121,208
	Events	36	41	16	82	36	44	42	297	<10	298-306
	IRs(/100PY)	0.12	0.17	0.27	0.11	0.15	0.19	0.12	0.14	0.22	0.14
	95%CI	0.09 - 0.17	0.12 - 0.23	0.17 - 0.44	0.09 - 0.14	0.11 - 0.2	0.14 - 0.26	0.09 - 0.16	0.12 - 0.15	0.07 - 0.64	0.12 - 0.15
NTM	Patients	17,566	14,243	4,794	36,867	15,193	11,999	19,309	119,971	1,180	121,151
	Events	56	20	<10	50	17	14	38	196-204	<10	197-205
	IRs(/100PY)	0.19	0.08	0.05	0.07	0.07	0.06	0.11	0.09	0.07	0.09
	95%CI	0.15 - 0.25	0.05 - 0.13	0.02 - 0.15	0.05 - 0.09	0.04 - 0.11	0.04 - 0.1	0.08 - 0.15	0.08 - 0.11	0.01 - 0.41	0.08 - 0.11
HZ	Patients	17,609	14,227	4,793	36,845	15,177	11,982	19,287	119,920	1,180	121,100
	Events	737	571	125	1,542	605	533	847	4,960	91	5,051
	IRs(/100PY)	2.6	2.4	2.2	2.2	2.6	2.4	2.5	2.4	7.0	2.4
	95%CI	2.42 - 2.79	2.21 - 2.6	1.83 - 2.6	2.05 - 2.26	2.36 - 2.77	2.24 - 2.66	2.35 - 2.68	2.31 - 2.44	5.7 - 8.59	2.34 - 2.47

Comparison of IR for OI between bDMARDs and JAKi

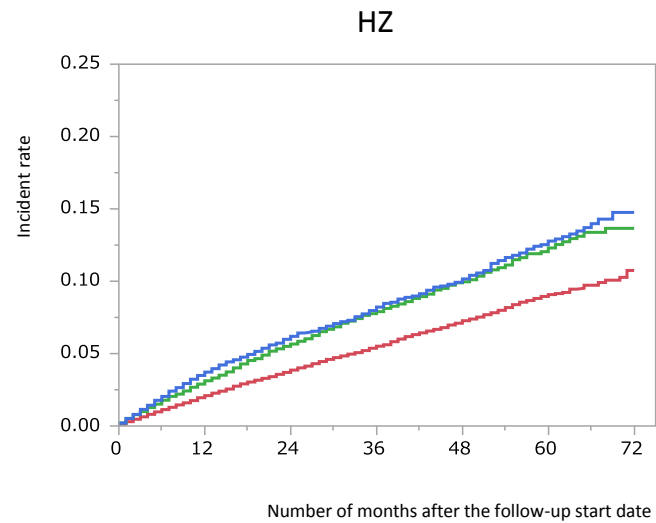
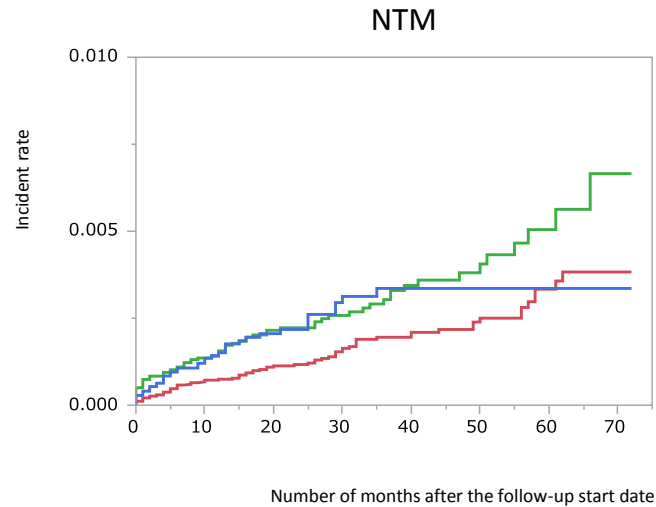
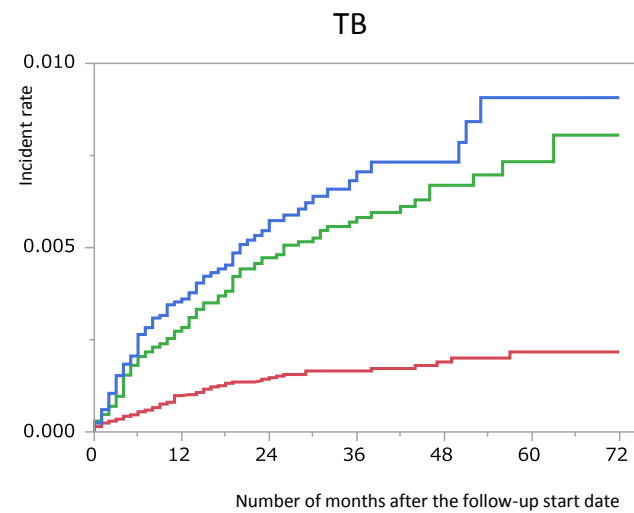
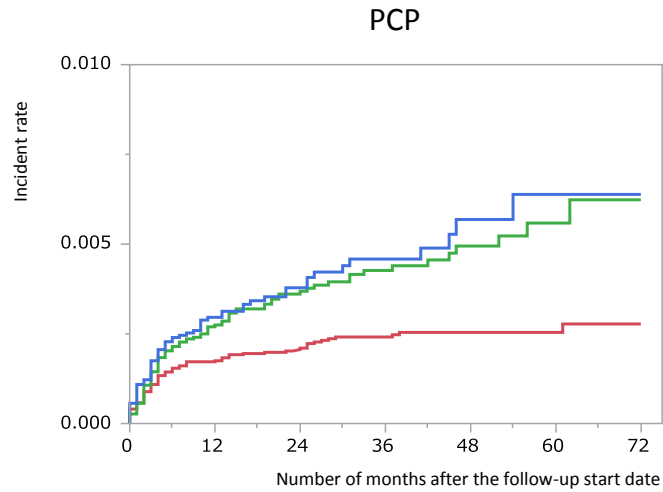


市販後調査と本研究結果(NDB解析)の比較



		IFX	ETN	ADA	TCZ	ABT
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
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
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
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

年齢別日和見感染累計発症数



— Under 64
— 65-74 years
— Over 75

ここまでのまとめ



NDBでできることは単なる疫学研究に限らない
時系列データに並び替えることで臨床的研究が可能である

ある薬剤の継続率（ある疾患の生存率）

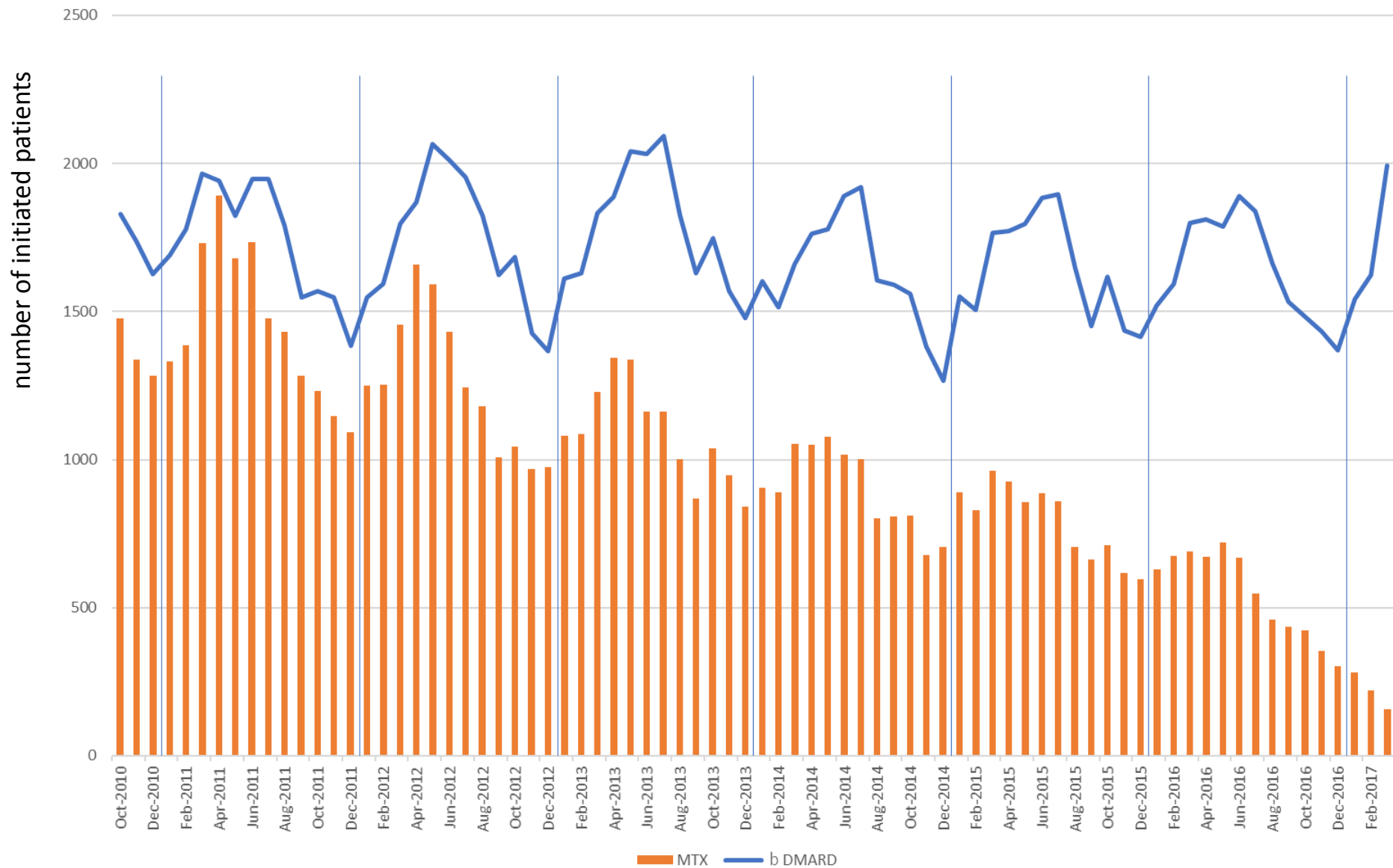
ある薬剤の有害事象、合併症発症率

この手法は他領域においても応用が可能！

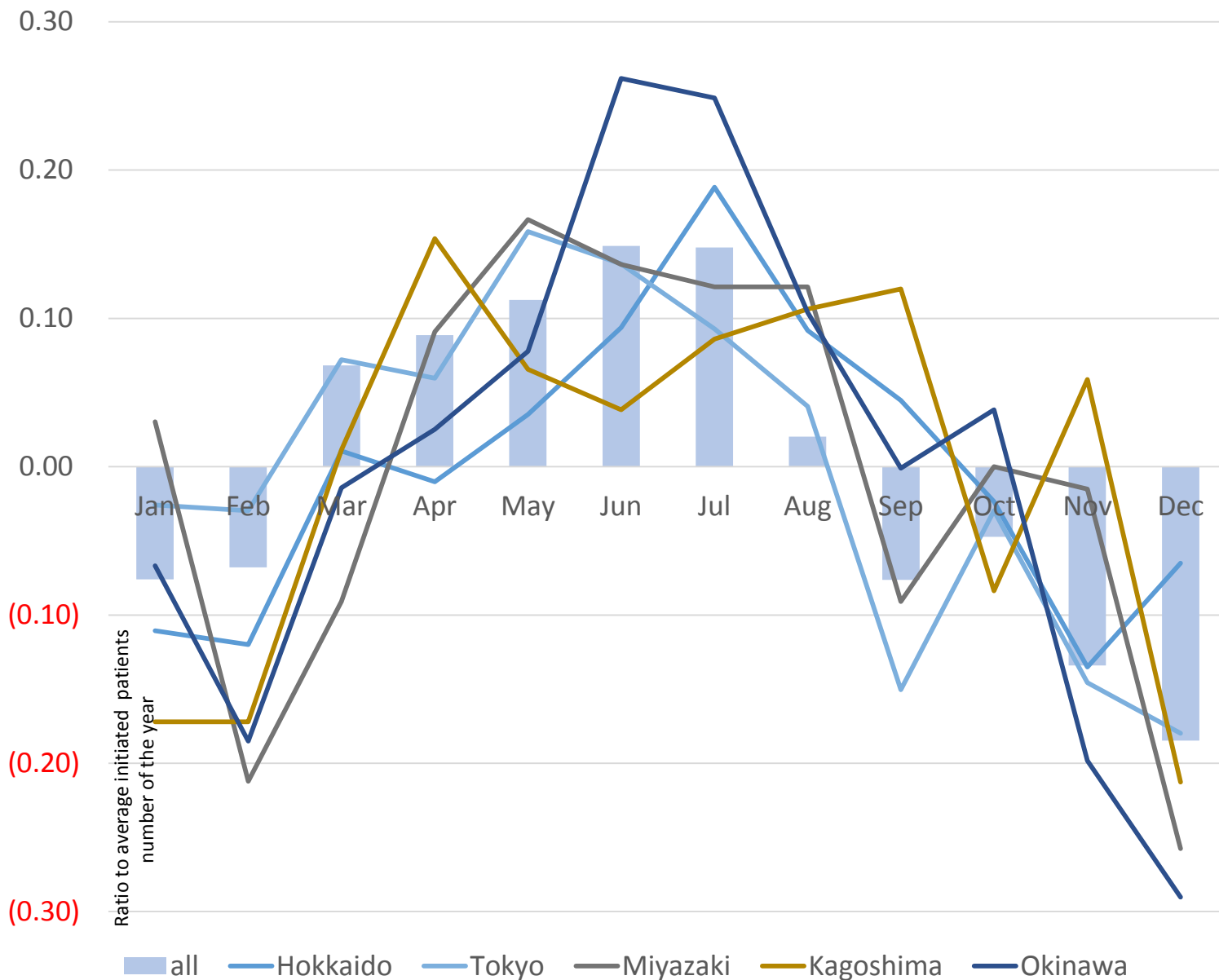
ミンチ肉をステーキに戻すことはできない

しかしハンバーグを作ることはできる！

バイオ製剤・MTX開始の季節変動



バイオ開始の月別変化の地域比較



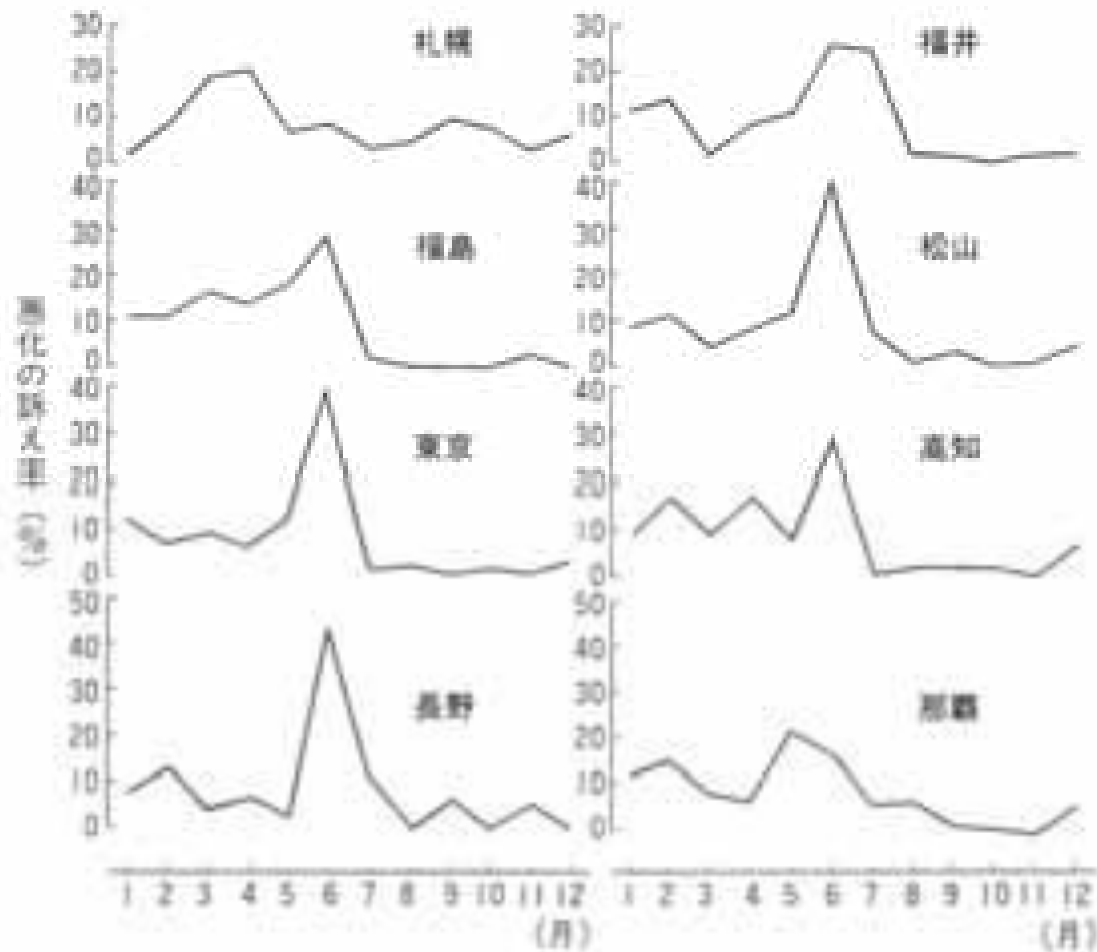
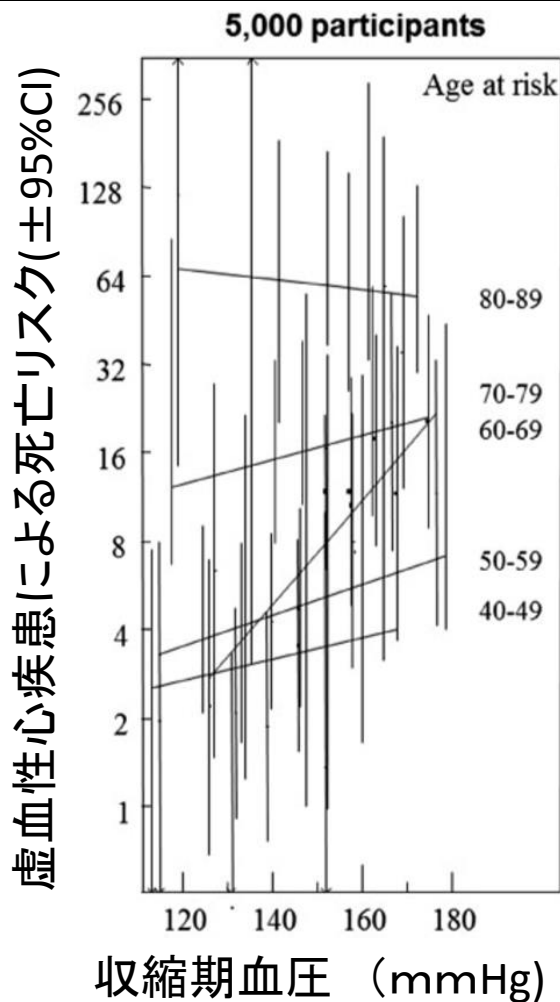


図 1 各都市における悪化の訴え率の季節による変化

n の力 = 真理がみえる

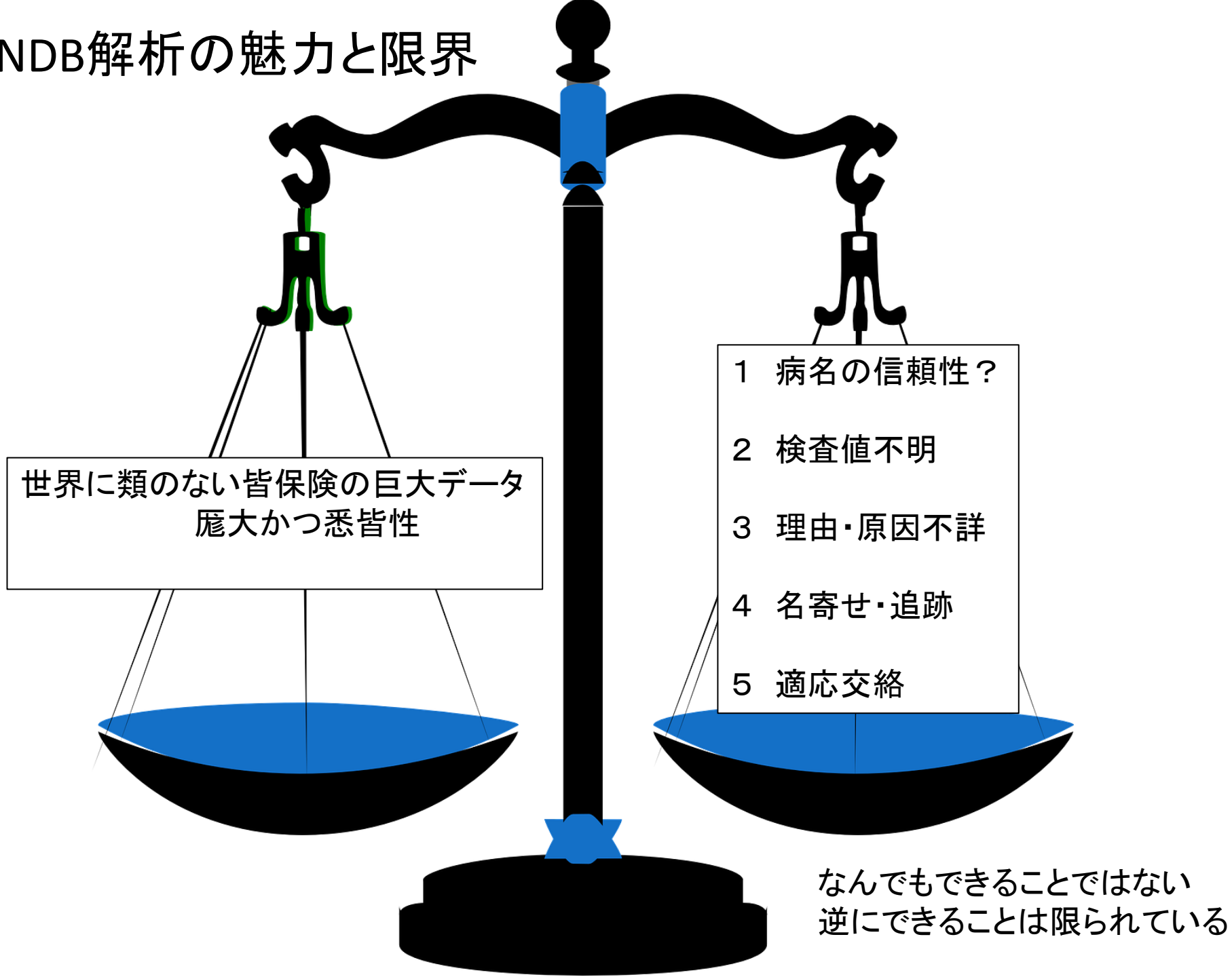
n が十分大きいと $P < 0.05$ はもはや意味をもたない



データベース解析による研究

記述 description	◎	毎月の投与患者数の推移
因果推論 causal inference	○	薬剤別継続率の比較
予測 prediction	○	薬剤別日和見感染発症数
層別解析 stratification	△	年齢別解析
発見 discovery	○	月別新規発症数

NDB解析の魅力と限界



診療行為(薬剤、手術など)からみた全国の疾患数

長期間の合併症の発症率

薬剤別生存曲線、継続率比較

薬剤使用量の経年変化、地理的差異

対象疾患は限定される 結核 ○ 細菌性肺炎 ×

状態・病期が不明 癌 Stage ?



他のデータベースとの結合による解析