

製薬企業における RWD の活用促進に向けて  
～現状、課題、論点整理、将来展望～

2020 年 4 月

日本製薬工業協会  
医薬品評価委員会 臨床評価部会

タスクフォース 2

## 目次

略語一覧表	3
1. はじめに	5
2. RWD 活用のトレンドと工夫	7
2.1. 論文調査から見えるこれまでのトレンド	7
2.2. 多様化する活用場面	9
2.3. RWD を利用する際の工夫	11
2.4. RWD の活用における課題	15
3. RWD 提供者の視点－医療データベース協会との座談会より－	19
3.1. 医療 DB 協会について	19
3.2. 医療 DB 活用時の留意点 1：ソースデータ	19
3.3. 医療 DB 活用時の留意点 2：導入・契約時	22
3.4. 今後の展望	24
4. RWD 活用拡大への提案	27
4.1. RWD の利用を検討する際に考慮すべき点	27
4.2. 製薬企業における RWD の活用拡大の可能性	27
4.2.1. DB の限界の補強	28
4.2.2. 適応追加やドラッグ・リポジショニング等の医薬品開発戦略立案への応用	28
4.2.3. 開発計画や臨床試験デザインの検討への応用	29
4.3. 製薬企業以外の立場における活用	30
4.3.1. 実施された健康福祉政策、医療政策の評価・検証	30
4.3.2. 治療ガイドラインの検討への応用	31
5. おわりに	34
Appendix 1 JMDC と MDV の活用事例	35
Appendix 2 DB 研究における定義の工夫	39

## 略語一覧表

略号及び用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
製薬協	—	日本製薬工業協会
本タスクフォース	—	臨床評価部会 2019年度タスクフォース 2
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
BD	Big Data	ビッグデータ
BS	Bio Similar	バイオシミラー
CRO	Contract Research Organization	医薬品開発業務受託機関
DB	Database	データベース
DTCI-campaign	Direct-to-consumer information campaign	疾患知識啓発活動
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群分類別包括評価
EHR	Electronic Health Record	健康医療電子記録
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EMR	Electronic Medical Record	電子診療記録、電子カルテ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GPSP	Good Post-Marketing Study Practice	医薬品製造販売後調査・試験の実施の基準
HEOR	Health Economic and Outcomes Research	医療経済・アウトカムリサーチ
HTA	Health Technology Assessment	医療技術評価
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems	疾病及び関連保健問題の国際統計分類
MID-NET	Medical Information Database Network	—
MDV	Medical Data Vision	メディカル・データ・ビジョン株式会社
NDB	National Database	レセプト情報・特定健診等情報データベース
NHNS	National Health and Nutrition Survey	国民健康栄養調査
RQ	Research question	リサーチ・クエスチョン

略号及び用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
RWD	Real World Data	リアルワールドデータ
RWE	Real World Evidence	リアルワールドエビデンス
SHC	Specific Health Checkups	特定健康診査
UMNs	Unmet Medical Needs	アンメット・メディカル・ニーズ

## 1. はじめに

近年、医学研究領域においてリアルワールドデータ（Real World Data：以下、RWD）を活用した報告が増えると共に、セミナーやシンポジウム等の情報を目にする機会が増え、製薬業界において「RWD」という言葉は身近なものとなった。製薬企業が RWD の活用を進める主な背景として、医薬品の開発コストの高騰<sup>1)</sup>や法規制の改正が挙げられる。2016年に米国で施行された「21st century cures act」<sup>2)</sup>では、先進的な治療法の開発や Unmet Medical Needs（以下、UMNs）に資する研究促進のための Real World Evidence（以下、RWE）活用が掲げられた。その後、Food and Drug Administration（以下、FDA）から承認申請に RWD/RWE を活用するためのフレームワーク<sup>3)</sup>及びガイダンス<sup>4)</sup>が発出され、RWE を創出するための RWD として、EHR（Electronic Health Record）や診療報酬請求、レジストリ等から得られたデータが記載された。このように、規制当局により RWD の活用が具体的に示されたことで、製薬企業における RWD 活用の検討が一段と活性化されたものと考えられる。

RWD を医薬品開発へ活用するための環境整備が進む中、製薬企業における活用の実態を明らかにするため、日本製薬工業協会（以下、製薬協）では過去2度に渡り調査してきた。2018年の調査では、Big Data（以下、BD）/RWD を活用している企業は約半数にとどまり、2015年の調査から大きな進展は認められなかった<sup>5,6)</sup>。活用しない理由は、RWD を扱う人材不足や、社内体制の未整備等と推察されるが、より本質的な理由として、RWD を導入するベネフィットに関する情報が少なく、導入への社内の意思決定ができなかったことが考えられる。RWD を導入していない企業では、導入する際のリソースやコスト、想定すべきリスクを具体的に見積もることは困難であろう。RWD を既に活用している製薬企業であっても、2018年の調査では約7割で RWD の活用を取りまとめる部署や組織がないと回答しており、導入する際に必要となる情報が部署間で共有されていない可能性も考えられる。

そこで今回、製薬協 医薬品評価委員会 臨床評価部会 2019年度タスクフォース2（以下、本タスクフォース）では、これから新たに RWD の導入を検討する際に必要となると考えられる情報について、データ活用におけるリソースやコスト、ベネフィット、リスクに着目した調査を実施し、とりまとめることとした。本報告書では、まず第2章で本邦における DB 活用のトレンドと活用の工夫について紹介する。第3章では、本タスクフォースで実施した DB プロバイダーとの座談会において、DB 導入時に製薬企業が見落としがちなりソースやコスト、法規制上のリスク等に係るピットフォールについてヒアリングした内容を報告する。第4章では、今後の発展的な活用方法について提案する。最後に、本タスクフォースで検討した内容をまとめ、製薬企業が今後 DB を安全かつ効率的に導入、活用するための提案を述べる。

### 参考文献

1. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RA. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. 2016; 47: 20-33.
2. U.S. Food & Drug Administration. Food & Drug Administration Work Plan and Proposed Funding Allocations of FDA Innovation Account –Required by Section 1002 of the 21st Century Cures Act

- (Public Law 114-225). 2017.  
[<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendments/totheFDCAAct/21stCenturyCuresAct/UCM562852.pdf>] (accessed January. 2020)
3. U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2019.  
[<https://www.fda.gov/media/120060/download>] (accessed January 2019)
  4. U.S. Food & Drug Administration. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. 2019. [<https://www.fda.gov/media/124795/download>] (accessed January 2019)
  5. 日本製薬工業協会 2015 年度データサイエンス部会 タスクフォース 3 「RWD の活用」. 製薬企業における Real World Data の活用－医療情報 DB 利用の現状. 2016.  
[<http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/html/2016/71/71t7-01.html>] (accessed January 2020)
  6. 前田 章太郎, 東郷 香苗, 石黒 武蔵, 井上 貴之, 坂本 武彦, 菅野 公寿, 他. 本邦の医薬品開発におけるビッグデータ・リアルワールドデータの利活用に関する実態調査 —日本製薬工業協会加盟各社に対するアンケート調査—. 臨床薬理. 2019. 50: 167-175.

## 2. RWD 活用のトレンドと工夫

### 2.1. 論文調査から見えるこれまでのトレンド

RWD 活用の気運が高まる中、本邦においてもその活用は近年盛んに行われつつある。タイトルにリアルワールドが使われている国内文献数の推移（図 1）からも近年文献数が急激に増加していることが確認された。

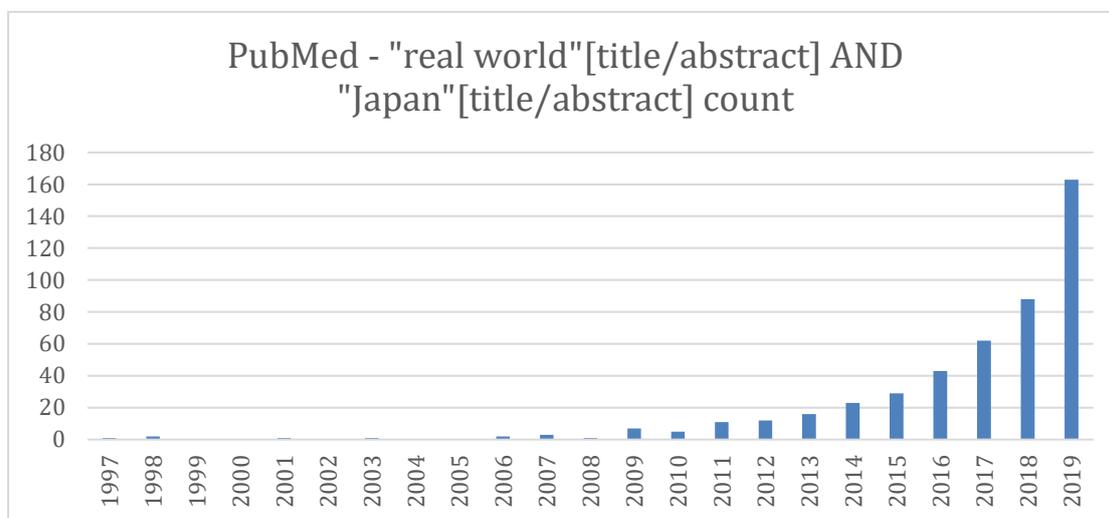


図 1 Real worldに関する国内文献数のトレンド（PubMedで検索した結果、2019年12月時点）

更に、本邦でのRWDの活用状況について、DBの特性、文献数、活用範囲の広さ等の視点から調査した。RWDとしてJMDC社のDB（以下、JMDC）とメディカル・データ・ビジョン社のDB（以下、MDV）を用いた文献に着目し、2016年1月から2019年7月の範囲で2019年11月7日にPubMedで検索したところ、147件（JMDC：76件、MDV：71件）が該当した。ただし、本調査は国内文献のトレンドを確認することが目的であり、論文検索データベースはPubMedのみを用いているため、調査の網羅性は担保していない。

著者構成の割合について図2に示す。企業に関わる研究は企業単独（11%）よりもアカデミアとの共著（42%）の方が多く、アカデミア単独の研究は47%であった。また、治験審査委員会若しくは倫理審査委員会での審議の有無（無には、記載なし、不明を含む）について図3に示す。検討対象は学会のポスター発表1件を除く146件の文献における研究とした。治験審査委員会若しくは倫理審査委員会の審議を経て実施された研究の割合はアカデミア単独が最も多く83.8%（57/68）、次にアカデミアと企業共同で33.9%（21/62）、企業単独が最も少なく12.5%（2/16）であり、各実施組織での対応状況には明らかな違いがあった。倫理審査委員会での審議を行わない研究では、論文上で匿名化されたデータのみを用いることから審議の対象外であることを述べていた。

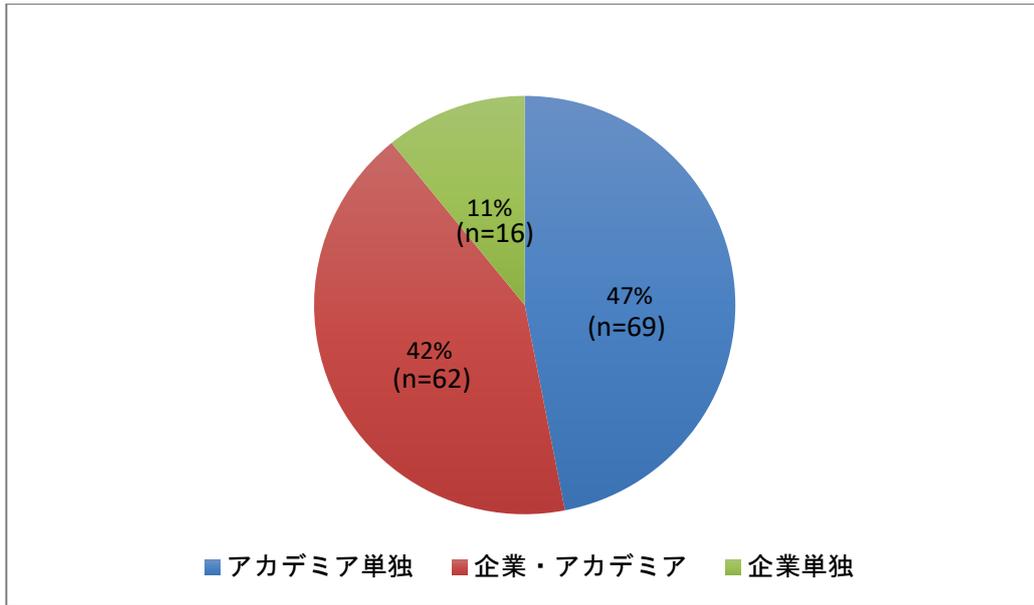


図2 RWD 関連の論文における著者構成割合

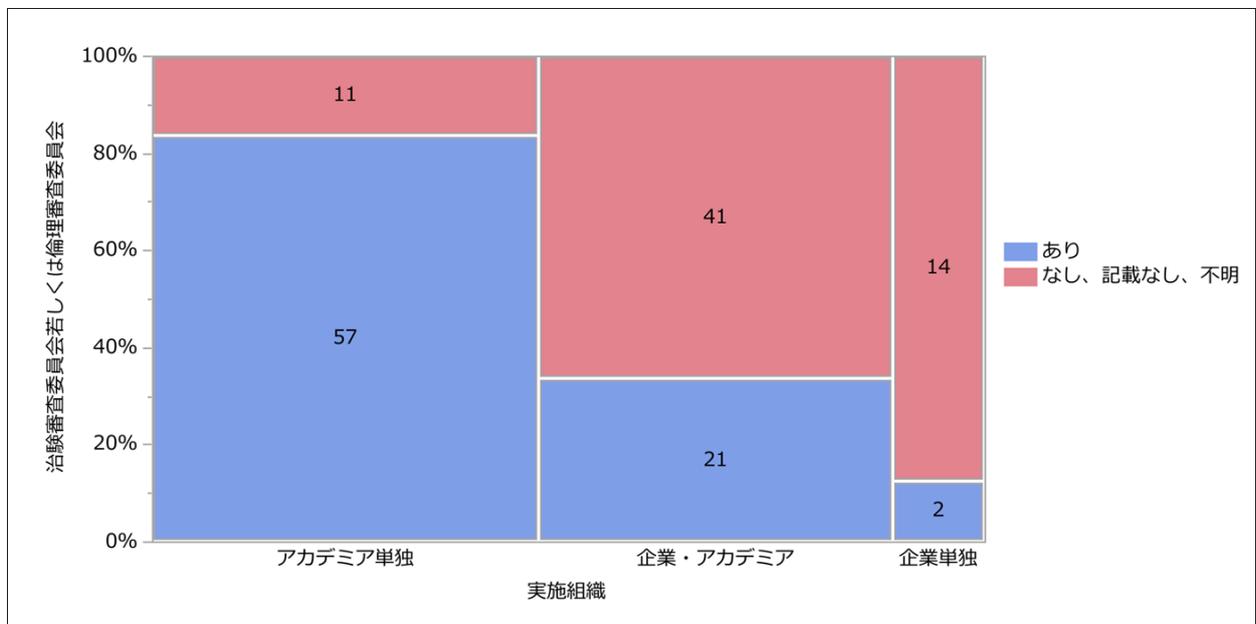


図3 治験審査委員会若しくは倫理審査委員会での審議の実施組織別割合

調査対象とした文献の主な研究目的について、表1にまとめた。また、表1で示したJMDCとMDVの活用に関する事例の一部を本報告書末のAppendix1にまとめた。この結果では、JMDCとMDVは臨床研究と医療経済をはじめとして、様々な目的で活用されていた。

表1 JMDC と MDV の活用状況

分類	活用の目的	該当文献数
臨床研究、アウトカムズ・リサーチ	疾患特性、治療方法、治療の効果、安全性、有効性、治療の適正化等	20
医療経済	治療のための医療資源の利用状況の実態把握、有効活用の分析、検討	13
疫学研究	疫学研究、疫学研究のための活用方法の検討	8
アドヒアランス	治療のアドヒアランスに伴う合併症、医療費等への影響の検討	3
予後	予後関連要因の探索	2
その他	医療政策、外部対照、データバリデーション、ドラッグ・リポジショニング	各1

## 2.2. 多様化する活用場面

文献調査からは判断できない製造販売後調査や社内利用について補足的に調査するため、本タスクフォース参加各社（15社）の取り組みを調査した。活用場面ごとの各データソースの利用経験に関する結果を表2にまとめた。JMDC や MDV 以外の DB も含んだ RWD の活用場面（活用検討中を含む）は、開発品の市場性評価、適応追加、製造販売後 DB 調査、実態調査、費用対効果分析、薬剤の有用性評価、外部対照の検討、疾病負荷（burden of disease）の調査、医療技術評価（Health Technology Assessment：以下、HTA）、UMNs の探索/評価と多種多様であった。ただし、今回の調査範囲での結果であり、製薬業界全体の調査結果ではないことに留意されたい。

表2 製薬企業における RWD 活用を検討した場面

		活用場面						
		費用対効果	実態調査	有用性評価	UMNs の探索	適応追加	外部対照	製販後調査
RWD	レセプト	○	○	○	○	○	-	○
	EMR	-	○	○	○	-	-	○
	レジストリ	-	-	-	-	-	○	○
	臨床検査値	○	○	-	○	-	-	○
	特定健診	○	○	-	○	-	-	○

○：経験あり、-：経験なし

EMR：Electronic Medical Record

費用対効果：費用対効果分析（疾病負荷、医療技術評価を含む）

実態調査：臨床研究前のフィージビリティ評価、開発品の市場性調査、薬剤処方パターンの調査を含む

有用性評価：実臨床下における薬剤の有用性評価

製販後調査：製造販売後調査

特定健診：特定健診情報

費用対効果分析、実態調査、有用性評価、UMNs の探索では、薬剤の処方状況やアウトカムを評価できる指標が重要な情報となる。これらの場面では、レセプト由来の RWD を基本とし

て、臨床検査値やアウトカムを把握しやすい EMR (Electronic Medical Record) が選択されていた。更に、レセプトデータに紐付く形で取得できる臨床検査値や特定健診情報も、製薬企業が知ることのできる数少ないアウトカム評価の指標の一つであり、これらの情報も活用されていることが確認できた。

2018年の GPSP 改正で製造販売後調査等の一つとして、DB を使用した調査が明記された<sup>7)</sup>。本タスクフォース参加各社においては、MID-NET と MDV を活用した調査計画が策定されていた<sup>2-8)</sup>。また、本タスクフォース参加会社以外ではあるが、2019年に JMDC を活用した計画も策定されていた<sup>9)</sup>。

## 参考文献

1. 厚生労働省. 医薬品の製造販売後の調査及び試験の基準に関する省令. 平成 29 年 10 月 26 日公布. [[https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws\\_search/lsg0500/detail?lawId=416M60000100171](https://elaws.e-gov.go.jp/search/elawsSearch/elaws_search/lsg0500/detail?lawId=416M60000100171)] (accessed January 2020)
2. イブランスカプセルの再審査申請に係る安全性検討事項の調査 [<https://www.pmda.go.jp/files/000225894.pdf>] (accessed January 2020)
3. エレルサ錠 50mg 及びグラジナ錠 50mg (EBR+GZR)を含む C 型慢性肝炎治療薬処方前の B 型肝炎ウイルス感染に関する検査実施状況を確認する記述的研究 [<https://www.pmda.go.jp/files/000227633.pdf>] (accessed January 2020)
4. アトーゼット®配合錠 LD 及びアトーゼット®配合錠 HD の再審査申請に係る安全性検討事項の調査 [<https://www.pmda.go.jp/files/000230237.pdf>] (accessed January 2020)
5. テリルジー100 エリプタ 14 吸入用 テリルジー100 エリプタ 30 吸入用に係る医薬品リスク管理計画書 [[http://www.pmda.go.jp/RMP/www/340278/ab15ef60-42b6-402a-b47f-cc756cef75a4/340278\\_22908A1G1022\\_001RMP.pdf](http://www.pmda.go.jp/RMP/www/340278/ab15ef60-42b6-402a-b47f-cc756cef75a4/340278_22908A1G1022_001RMP.pdf)] (accessed January 2020)
6. ベージニオ錠 50mg ベージニオ錠 100 mg ベージニオ錠 150mg に係る医薬品リスク管理計画書 [[http://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/44b0ca0b-0206-43ae-a349-8af2b10d2b25/530471\\_4291054F1026\\_004RMP.pdf](http://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/44b0ca0b-0206-43ae-a349-8af2b10d2b25/530471_4291054F1026_004RMP.pdf)] (accessed January 2020)
7. インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」に係る医薬品リスク管理計画書 [[http://www.pmda.go.jp/RMP/www/671450/4c16e0c8-577e-4321-9be4-2503e55c3071/671450\\_2399406F1024\\_002RMP.pdf](http://www.pmda.go.jp/RMP/www/671450/4c16e0c8-577e-4321-9be4-2503e55c3071/671450_2399406F1024_002RMP.pdf)] (accessed January 2020)
8. オルミエント錠 4mg、オルミエント錠 2mg に係る医薬品リスク管理計画書 [[http://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/22d069a4-f7d5-47ab-8ee7-53b8045b4670/530471\\_3999043F1020\\_005RMP.pdf](http://www.pmda.go.jp/RMP/www/530471/22d069a4-f7d5-47ab-8ee7-53b8045b4670/530471_3999043F1020_005RMP.pdf)] (accessed January 2020)
9. スピラマイシン錠 150 万単位「サノフィ」に係る医薬品リスク管理計画書 [[http://www.pmda.go.jp/RMP/www/780069/1671c3b6-fd53-4d5a-8495-5e22d1080cdf/780069\\_6419006F1024\\_002RMP.pdf](http://www.pmda.go.jp/RMP/www/780069/1671c3b6-fd53-4d5a-8495-5e22d1080cdf/780069_6419006F1024_002RMP.pdf)] (accessed January 2020)

## 2.3.RWD を利用する際の工夫

RWD の収集に際しては、コストや時間、個人情報保護等の課題が存在するため、先述のように、既に蓄積されたレセプトデータや DPC (Diagnosis Procedure Combination) データ等の、匿名加工されている情報が多く用いられている。しかし、元々は他の目的のために収集された情報を、新たに別の目的のために使用することは容易ではない。データの二次利用で注意すべき点の一部を以下に示す。

- レセプトデータは、医療費の保険償還のための情報に基づいて構築されていることから、請求時の診断名が必ずしも実際の疾患を反映していない可能性がある。また、保険償還に必要な情報はレセプトに記載されないため、実際に行われた診療行為が全て記載されるわけではない。したがって、データ上に存在する診療情報を額面通りに解釈することには注意が必要である。
- EMR データに含まれる臨床検査値の解釈にも同様の注意が必要である。日常診療下において臨床検査が実施されている患者は、例えば、感染症の罹患を疑って特定の臨床検査が実施されていることが考えられる。つまり、検査が実施されている集団の検査結果は、感染の疑いが少ない集団とは異なっている可能性に注意が必要である。
- 一般化可能性の観点から、評価された集団の偏りについて考える必要がある。例えば、DPC データに基づく DB は、当然ながら DPC 対象病院のデータに限定されており、急性期入院医療を担う病院であることが要件となることから、含まれる情報の多くが急性期疾患に罹患する集団の情報に由来するデータであるものと考えられる。

本節では、二次利用データの活用事例における様々な工夫を① 分析対象と考える集団の定義、② 関心のある疾患の定義、③ 評価指標と考えるアウトカムの定義の3つに整理して紹介する。これらは疫学手法を用いた研究以外の分野でも役立つと考えられる。

### 2.3.1. 分析対象集団、疾患及びアウトカムを定義する際の工夫について

#### ① 分析対象と考える集団の定義

標準病名とそのコード (疾患マスタ) には「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems : 以下、ICD) 」が広く用いられており、医学的観点や妥当性から検討した複数の ICD コードにより集団の組み入れ基準 (Entry Criteria) が定められている。ICD コード以外の情報を用いる方法として、特定の検査が実施されている、例えば EIA (Enzyme Immuno-Assay : 酵素免疫抗体法) の実施に基づき罹患定義を行う事例<sup>1)</sup>や、同一の診断が複数回行われていることを確認する事例、及び薬剤投与や臨床検査の実施と組み合わせて定義を行う事例が散見される。また、疾病罹患とは異なるものの、妊娠日等、診療情報から入手が困難なデータについては、出産日から逆算 (出生の9ヶ月前等) する形で定義した事例<sup>2)</sup>が報告されている。

#### ② 関心のある疾患の定義

広く用いられる指標として、国際的な薬剤消費量統計を行うために考案された「ATC 分類コード (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) 」により分析対象と考える曝露集団 (薬剤治療等) の定義が行われる。疾病に罹患している対象へ治療が行われたという合

理性・妥当性を担保するために、治療後に罹患するという時間的な逆流（矛盾）が生じないことに留意<sup>3)</sup>した定義を行う事例も散見される。

### ③ 評価指標と考えるアウトカムの定義

議論のポイントは「② 関心のある疾患の定義」とおおむね同様である。ただし、アウトカム定義における重要な点として、例えば ICD コードに基づいて定義するアウトカムの発生が、薬剤治療等の曝露時点に比べて未来の出来事である場合には新規発症イベント

(incidence)、曝露時点に比べて過去の出来事である場合には既往イベント (prevalence) と定義したり、ATC コードの情報に基づいてアドヒアランス評価のための指標（処方されている期間/総評価期間）を定めたりする等の事例<sup>4)</sup>が報告されている。

これまでの事例とは一線を画する新たなアプローチに関する検討結果も報告されている。Hara<sup>5)</sup>らは、一般には EMR の臨床検査値に基づいて定義されるアウトカム定義を、JMDC の特定健診データの臨床検査値に基づいて実施している。同研究では、高血圧、糖尿病、及び高脂血症を対象に、臨床検査値に基づく罹患定義をゴールドスタンダード、つまり真のアウトカム指標とし、レセプトデータの ICD-10 コード及び ATC に基づく定義をサロゲートとした。サロゲートの ICD-10 コード単独、ATC 単独、両情報の組み合わせの場合等の複数の定義で、感度、特異度、陽性的中率（サロゲート陽性に占める罹患例割合）、陰性的中率（サロゲート陰性に占める非罹患例割合）等の指標を評価した。ICD-10 コード/ATC 単独と比して複数の項目を用いることによるアウトカム定義の性能向上が推察された。また、疾病ごとにその結果が一様ではないことが示唆された。本事例は解析対象が特定健診データのみという点から、結果解釈上の限界はあるものの、興味深い試みである。

### 2.3.2. リアルワールドの特徴を活かした活用方法

厳密な管理の下で定められたルールに従って実施される治験では、対象被験者数が限られており (Too few)、治療や併存疾患そして年齢等に制限が設けられ (Too simple)、治療効果評価の期間が短く (Too brief)、その対象に小児や高齢者が含まれることは少なく (Too Median-age)、腎機能や肝機能に障害を有する被験者や妊婦が除外される (Too narrow) という限界、いわゆる「Five Toos」が広く知られている<sup>6)</sup>。そのような状況は治験への組み入れに際して定められている様々な登録基準に主に起因するが、有効性と安全性評価の成功確率の向上や、被験者保護の観点において必要なものである。一方、治験の登録基準に含まれない背景を有する患者、例えば小児や妊婦では、当該治療の臨床応用が開始される段階において、有効性や安全性に関する情報の不足に直面する。また、希少疾患では、実施可能性の観点から治験対象とすることが困難となることもある。このような状況において、RWD は治療実施判断の参考となり得るエビデンス創出が可能なデータソースとして期待されており、これまでも様々な活用成果が報告されている (Appendix 2)。治験が困難である患者集団や希少疾患に加えて、薬剤開発以外の局面（未病、治療啓発/医療政策評価）における医療ビッグデータの活用事例を表 3 に示す。また、各事例の概要を Appendix 2 において紹介する。

表3 医療ビッグデータの活用事例

活用目的	文献タイトル
妊婦/小児におけるリスク評価	Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan <sup>7)</sup>
希少疾患における治療コストの評価	Paradigm Shift of Healthcare Cost for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Claims Data-Based Analysis in Japan <sup>8)</sup>
重症度に応じた治療コストの評価	Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study <sup>9)</sup>
外部対照	Exploratory evaluation of a commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development <sup>10)</sup>
治療啓発/政策の評価	Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder <sup>11)</sup>
未病（予防医療の効果評価）	Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan <sup>12)</sup>

#### 参考文献

1. Tomomi Kimura, Robert Snijder, Toshifumi Sugitani. Characterization and risk factors for recurrence of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Japan: A nationwide real-world analysis using a large hospital-based administrative dataset. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2019; 25: 615-620
2. Satomi Yoshida, Kazuki Ide, Koji Kawakami, et al. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018; 29: 490–495.
3. Hill, Austin Bradford. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965; 58 (5): 295–300.
4. Rimei Nishimura, Haruka Kato, Koichi Kisanuki, et al. Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2019; 35(5): 869–878.
5. Konan Hara, Jun Tomioa, Thomas Svensson, et al. Association measures of claims-based algorithms for common chronic conditions were assessed using regularly collected data in Japan. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2018; 99: 84-95
6. Rogers AS. Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1987; 21: 915-920
7. Yusuke Ogawa, Nozomi Takeshima, Toshi A. Furukawa. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2018; 10(3): e12309.
8. Shota Saito, Kyoko Nakazawa, Kenji Suzuki, et al. Paradigm Shift of Healthcare Cost for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Claims Data-Based Analysis in Japan. *Gastrointestinal Disorders*. 2019; 1: 120-128.

9. Yoshiya Tanaka, Akiko Mizukami, Akihiro Kobayashi et al. Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study: *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018; 21:1609–1618.
10. Saeko Fukamachi, Masayuki Hashiguchi, Kunihiro Takahashi, et al. Exploratory evaluation of a commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2018; 6: 94–99.
11. Masayoshi Zaito, Byung-Kwang Yoo, Jun Tomio, et al. Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder. *BMC Health Services Research*. 2018; 18: 325.
12. Atsushi Sasaki, Masaru Kunimoto, Sachio Takeno, et al. Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45: 718–721.

## 2.4. RWD の活用における課題

### 2.4.1. リソース・コストの課題

前述の通り RWD の活用場面は多様化しているものの、RWD を活用している製薬企業は約半数にとどまる。本タスクフォース参加企業においても、専門部署を設けて RWD の活用を積極的かつ効率的に行っている企業と、そうではない企業があり、二極化する傾向が見られた。ここでは、RWD の効率的な活用において重要な社内リソースとコスト管理に関する課題を考える。

まず、図 4 左に示している非効率な利用フローでは、RWD の利用において研究計画策定、データ選定、データ購入、解析実施等に責任を持つ若しくは専門的なサポートを行う部門が存在せず、各部門が独立した RWD を利用している。このような活用フローは、RWD の活用経験の浅い企業に多く認められると考えられる。各部門が独立して動くことにより、迅速な計画実行及び求める質の担保というメリットがあるものの、部門間で購入データが重複し、部門ごとのインフラ構築が必要となることから、余分な人的リソース及びコストに繋がる。

一方で、図 4 右に示す効率的な利用フローは、RWD 活用に関する専門部門が存在する企業で見られる。RWD 活用の経験も豊かで、疫学やアウトカムズ・リサーチの専門家、データサイエンティスト、コンプライアンス・法律の専門家等が在籍している専門部門（図 4：D 部門）が研究計画に携わることで、活用を考えている複数の部門のハブとなったり、購入や解析までを担ったりしている。このように専門部門が一貫して RWD 活用に携わることで、社内リソースの集中そして購入データの重複の回避による余剰コストの回避が可能となる。また、国内外に多数存在する RWD の情報を収集して適切なデータソースを選択し、関連法規を遵守して個人情報を取り扱うためにも、専門部門を設けることは有用である。しかし、このような部門を新たに設ける課題として、多くの製薬企業では社内に十分な専門家がいけないこと、また、RWD の活用への長期的な計画が明確でないことが考えられる。

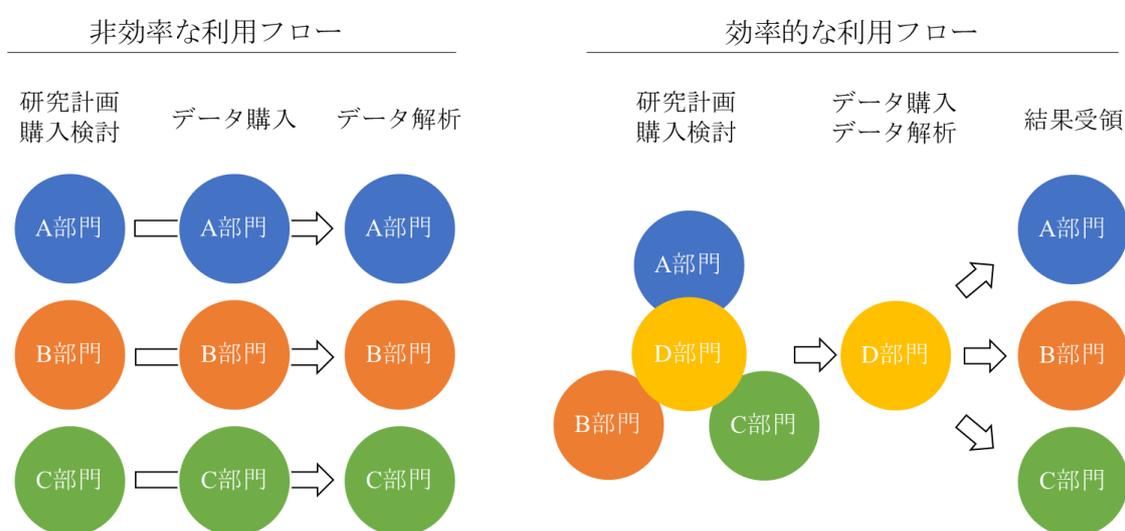


図 4 RWD 利用の模式図

## 2.4.2. DB やデータソースの課題

これまでの調査から、製薬企業が様々な場面で RWD を活用していることが分かった。今後も RWD を活用した医薬品開発の必要性は、更に大きくなるものと考えられる。

現在、多くの製薬企業がレセプト等の医療管理データを基にした民間 DB を活用しているが、結果の一般化を困難にしている情報規模や必要な情報獲得の不確実性が課題である。一方で、データの<sup>しっかいせい</sup>悉皆性や患者の追跡性が高い、国の保有するレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database：以下、NDB）が存在している。NDB の利用は、これまでアカデミア等の公的な機関や法人に限られていたが、2019 年 5 月に公布された「医療保険制度の適正かつ効率的な運営を図るための健康保険法等の一部を改正する法律」において、今後、民間企業の一部目的での利用が可能となる予定である。

EMR においては、個々の研究グループによる小規模なデータではなく、特定の電子カルテシステム、クラウド型電子カルテシステム利用者の連携による大規模 EMR データの構築も必要である。また、希少疾患レジストリを承認申請に使用可能な DB とするための補完や再構築が必要だと考えられる。

## 2.4.3. 米国と欧州の活用事例と比較して本邦にて不十分な点、課題

欧米では、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：以下、EMA）や FDA が主体となり、医薬品開発への RWD 活用に向けて、活用方法や規制、評価について提言している。また、いくつかの製品の医薬品開発で RWD が実際に活用されている。本タスクフォースでは、本報告書の検討とは別に「リアルワールドデータを承認申請へ～活用促進のための提言～」（製薬協 医薬品評価委員会 臨床評価部会 部会資料として準備中）の検討を行う中で、欧米における承認申請への RWD 活用事例の調査を行った。今回、その調査で明らかとなった RWD を活用した事例の一部について、活用目的を表 4 に列挙した。

表 4 RWD 活用の海外事例

RWD 活用目的	販売名（一般名）
外部対照群	Myozyme (Alglucosidase alfa)
	Bavencio (Avelumab)
	Brineura (Cerliponase)
	XPOVIO (Selinexor)
	Balversa (Erdafitinib)
Pragmatic Clinical Trial	Invega sustenna (Paliperidone palmitate)
観察研究	Ibrance (Palbociclib)
	Kymriah (Tisagenlecleucel)

欧米では外部対照群等が承認申請の一部として活用された例がいくつか存在する。このような活用の背景には、規制整備や承認申請に耐えうる RWD 利用環境の構築を FDA、EMA が主導して行っていることが一因として考えられる。FDA では、研究開発、承認審査、安全性監視活動

等への RWD 活用に向けた FDA の枠組みの提示や、データの品質指標を示す標準的な方法の開発、テスト、及び実装サポート、更には 6 つの DB プロバイダーとの共同プロジェクトとしてがん領域の Real-World エンドポイントを評価している<sup>1-11)</sup>。EMA においても同様に、RWD の活用促進に向けた活動方針やデータソースに関する Recommendation を発出している<sup>12-14)</sup>。本邦においては、2018 年の GPSP 改正で製造販売後調査や条件付き早期承認制度において RWD 活用が認められたが、承認申請に耐えうるような RWD やその環境の構築やアウトカム定義のバリデーションについて、規制当局が積極的に関与しておらず、医薬品開発における利用の範囲や信頼性担保等の議論は十分ではない。

#### 参考文献

1. U.S. Food & Administration. Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. May 2019. [https://www.fda.gov/media/124795/download]. (accessed January 2020)
2. U.S. Food & Administration. Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations. July 2018. [https://www.fda.gov/media/97567/download]. (accessed January 2020)
3. U.S. Food & Administration. Framework for FDA’s Real-World Evidence Program. December 2018. [https://www.fda.gov/media/120060/download]. (accessed January 2020)
4. Sentinel Initiative. Standardization and Querying of Data Quality Metrics and Characteristics for Electronic Health Data. September 14 2018. [https://www.sentinelinitiative.org/sentinel/methods/standardization-and-querying-data-quality-metrics-and-characteristics-electronic]. (accessed January 2020)
5. U.S. Food & Administration. Source Data Capture from EHRs: Using Standardized Clinical Research Data. October 30 2019. [https://www.fda.gov/media/132130/download]. (accessed January 2020)
6. National Institutes of Health (NIH). Leveraging Electronic Health Data in a Multinational Clinical Trial: Early Learnings from the HARMONY-Outcomes EHR Ancillary Study. July 14 2017. [https://rethinkingclinicaltrials.org/news/grand-rounds-7-14-17/]. (accessed January 2020)
7. U.S. Food & Administration. Oncology Center of Excellence 2018 Annual Report. March 27 2019. [https://www.fda.gov/media/122837/download]. (accessed January 2020)
8. Sentinel Initiative. FDA-Catalyst. [https://www.sentinelinitiative.org/FDA-catalyst]
9. U.S. Food & Administration. Real World Data and the PCORTF Common Data Model Harmonization Project. [https://www.ohdsi.org/wp-content/uploads/2015/04/Overview\_RWD-and-PCORTF-projectMay232017.pdf]. (accessed January 2020)
10. Franklin JM, Glynn RJ, Martin D, Schneeweiss S. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. Clin Pharmacol Ther. 2019 Apr, 105 (4): 867-877.
11. Stewart M, Norden AD, Dreyer N, Henk HJ, Abernethy AP, et al. Allen J. An Exploratory Analysis of Real-World End Points for Assessing Outcomes Among Immunotherapy-Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Clin Cancer Inform. 2019 Jul; 3: 1-15.
12. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations. November 5 2018. [https://www.ema.europa.eu/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-

regulatory-purposes-methodological-operational\_en.docx]. (accessed January 2020)

13. EMA. EMA Regulatory Science to 2025. December 2018. [<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/regulatory-science-2025>]. (accessed January 2020)
14. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce. February 2019. [[https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma/ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf)]. (accessed January 2020)

### 3. RWD 提供者の視点－医療データベース協会との座談会より－

ここまで製薬企業がアクセス可能な医療 DB の事例について調査した結果、国の政策レベルで構築が進められているような医療 DB プラットフォームの完成を待たずしても、製薬企業各社の業務に活用できることを改めて認識できたと同時に、活用上の留意点や課題もあった。しかしながら、それらは、あくまで製薬企業等の利用者としての視点であり、実際には利用者が認識していない、若しくは見落としがちな課題やリスクはないだろうか。そのような医療 DB 活用上のピットフォールを認識するためには、医療 DB の収集、構造、関連法規制等を熟知した立場の視点が必要である。

そのため今回、医療 DB プロバイダー数社で構成される一般社団法人医療データベース協会（以下、医療 DB 協会）との座談会を開催し、DB を導入する際、若しくは活用時に製薬企業が留意すべき事項等について意見交換を行った。座談会を個々の医療 DB プロバイダーではなく医療 DB 協会に依頼した理由は、医療 DB 協会として統一した見解を得られることも期待したためである。座談会は 2019 年 11 月 5 日に、本タスクフォースのメンバーと医療 DB 協会に加盟する IQVIA ソリューションズジャパン株式会社（以下、IQVIA 社）、メディカル・データ・ビジョン株式会社（以下、MDV 社）、株式会社協和企画、株式会社 JMDC（以下、JMDC 社）、株式会社日本医薬総合研究所、リアルワールドデータ株式会社の担当者との間で実施された。座談会では企業が留意すべき点として、「ソースデータ」、「DB の導入・契約」に関する留意点を質問し、最後に「今後の展望」について議論した。なお、座談会に参加した企業が提供する DB には、医療機関ベース、保険者ベース、及び調剤薬局ベースの DB がある。各 DB の内容については、日本薬剤疫学会の「日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査一覧」を参考にされたい<sup>1)</sup>。

#### 3.1. 医療 DB 協会について

医療 DB 協会は 2015 年に、JMDC 社、IQVIA 社、MDV 社、京都大学大学院医学研究科・薬剤疫学川上浩司教授らによって設立された。設立の背景として、当時、製薬企業からの医療 DB に関する問い合わせが増加する中、DB プロバイダー各社で対応するのではなく、団体としての対応窓口の設置に関する要望が高まったことが挙げられる。更に、当時は個人情報の保護に関する法律（以下、個人情報保護法）が改正された時期でもあり、データ提供者（患者）のプライバシーへの十分な配慮、そして法規制を遵守した医療 DB の作成、提供の要請が業界団体の設立の後押しとなった。その後、2017 年 2 月 27 日には個人情報等の適正な取扱いの確保に寄与する事項について対象事業者への情報提供等の業務を担う団体として、経済産業大臣より、個人情報保護法に基づく「認定個人情報保護団体」として認定を受け、座談会を実施した 2019 年 11 月現在の正会員企業数は 8 社となった。

#### 3.2. 医療 DB 活用時の留意点 1：ソースデータ

医療 DB は患者情報に基づいて構成されるため、個人情報法規制に則って適切に扱われるこ

とは、製薬企業が医療 DB にアクセスするための必須条件である。そのため、ソースデータの収集過程や、法規制を遵守するための処理の内容について質問した。以下、本タスクフォースのメンバーからの質問と医療 DB 協会からの回答を示す。

製薬企業は各 DB プロバイダーとの面談時等にデータ収集に関わる各種手続きについて確認しているが、医療 DB 協会として共通の基準を設けているか？

医療 DB に関する規制環境の変化は目まぐるしく、その対応様式も変化し続けているため、DB プロバイダー各社で共通の基準を準備できていないのが現状である。ただし、DB プロバイダー各社での対応は異なるが、個人情報保護法や次世代医療基盤法への対応は医療 DB 協会として十分に検討しており、団体として認定個人情報保護団体の認証を受け、定期的にデータ収集に関するチェックリストを作成し、加盟各社で確認を行っている。

製薬企業内では、購入を検討しているデータが個人情報保護法における匿名加工情報であるかという議論が度々発生するが、そのチェックポイントをシンプルに説明する方法はないか？

製薬企業の法的リスクに対する懸念は、データ収集に関するフローが大きく「匿名加工情報としたデータの取得」と「個人情報に基づく情報加工の業務委託」とに分けられていることから、加盟各社が該当する業務に応じてどう対応しているかという点である（図 5）。ただし、従来のように施設水準での同意範囲の観点ではなく、個人から得られている同意に基づいて利用できる範囲を検討する等、各社独自の新規ビジネス活動としては、個人情報保護法の範囲に留まらないアイデアもある。また、これまでは「契約書に定められている範囲」での利活用を勧める立場であったが、最近では非常に慎重な判断を行うようになっている。利用目的が明確ではない契約で取得した情報について、後々のエンドユーザーとの間で発生し得る問題等についてもディスカッションを行っている。

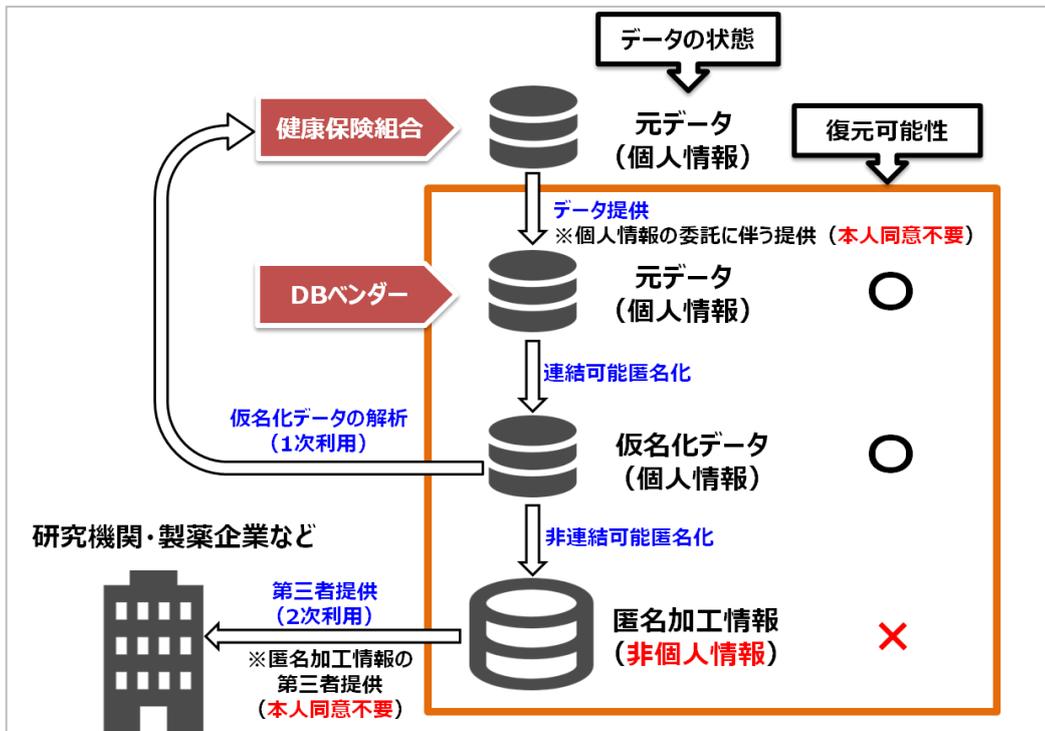


図5 医療DB（レセプトデータ）の匿名化及び提供のフロー

製薬協に加盟する会員会社には外資系の企業も多く、グローバルでの活用を検討する際には個人情報保護法だけの問題に加えて、知的財産権等の新たな課題も生じ得るため、DBプロバイダーには、最終的には医療DB利活用の正当性を共に明らかにするパートナーとなってほしい。

よりよいパートナーとなるためには、双方が有する要望に関して幾つか解決しなければならない課題があると考えている。例えば、データ購入の際に「知財を全て企業側に帰属させてほしい」という依頼を受けることがある。一般的に用いられている「購入」は、法律上、依頼に沿った契約を締結した以降はそのデータをDBプロバイダーが販売できないことを意味する。実際には「所有権」ではなく「使用权を与える」という形の契約になる。このような、一般議論を整理しておくことは製薬企業・DBプロバイダーの双方にとって有益であると考えている。

画像や文字情報等の非構造化データの今後の提供可能性について、どのように考えているか？

そのデータのみを提供するだけで法律違反になる情報（ゲノム等）もあることから、取り扱いには注意し、1つ1つ弁護士に確認している状況である。企業によってはグローバル部門から、僅かな文字データであっても個人情報が含まれる可能性があるため使用が見送られるケースがあり、構造化データしか扱っていないDBプロバイダーもある。一方、個人情報が含まれる可能性があるデータの情報源のレビュー依頼を受けることもある。運用上の観点からも、非構造化情報はデータ量が膨大であることから、データを保持すること自体がプロバイダー経営面での負担になるため避けたいと考えるDBプロバイダーも少なくない。そのような状況において、カルテ情報は医療機関側が保持することでストレージ負担を軽減しているケースもある。そもそも、EMRデータで何でもできるということではないため、何でも情報が欲しいというスタンス

ではなく、臨床的・クエスチョンに応じて必要なデータを選ぶという活動が望ましいと考えている。

### 3.3. 医療 DB 活用時の留意点 2 : 導入・契約時

RWD の活用経験がない製薬企業では、医療 DB 導入時の検討ポイントや契約に関する不明点があると考えられ、既に活用している企業であっても課題の見落としが限らない。そのため、医療 DB の導入・契約に関する多くの事例を経験している DB プロバイダーの視点から見る、効率の良い相談方法について質問した。

製薬企業が医療 DB の購入若しくは利用契約の締結を検討する際、失敗しない、効率良い相談のポイントは？

- 相談時期

単純に、「何をしたいのか」を早期から DB プロバイダーに伝えることが良い。逆に、失敗するケースとしては、実際にはそこまで限界 (Limitation) を考えなくても実施可能なはずだが、根幹の RQ (Research Question) ではなく、企業側である程度定義を絞った段階での相談である場合が多い。この場合は、定義自体がバイアスになっている可能性もある。企業側が「やりたいこと」と「どのような結果が望ましいと考えているか」という根幹の RQ を DB プロバイダーに早期から共有することが効率の良い相談となるポイントと考えている。

データ事業者としてというよりも解析事業者 (両方の事業を行っているプロバイダー) として観察研究の支援等を行う立場としては、医療 DB に含まれる「変数」が重要であり、例えば、モデル作成時、明らかに「これが交絡として入るだろう」という変数が含まれない医療 DB で解析すると、得られる結果は意味を持たなくなる。この観点からも、企業側は実施計画書の固定後に相談をするのではなく、RQ を計画早期の段階から相談することが重要と考えている。

医療 DB の利用経験がない企業等では、何からどう始めて良いのか、どのように DB プロバイダーに相談して良いのか、相談したらコストが発生するのではないかと心配されるかもしれない。患者数調査等、相談の入り口であるフェージビリティ・チェックでは、DB プロバイダー各社でコストが発生しないケースも多いため、DB 選定の際には、迷わず、早めに相談していただければと考えている。

現実的な問題点として、医療 DB 活用の「間違い」は思わぬポイントで起こることもある。例えば、グローバルの部門がプロトコルを作成して解析した結果と、本邦の DB プロバイダー側が同じプロトコルで実施した解析結果が一致しない状況が起こる場合がある。この原因を検証してみると、重要な定義が幾つか抜けていたり、プロトコルに修正が必要な場合があったりするが、既にグローバルの部門の承認プロセスが終了している段階となってしまうこともある。

いずれのケースでも、早期に DB プロバイダーに相談することでトラブルを防ぐことが多いだろう。

- 企業内の相談者

各製薬会社の社内で医療 DB に詳しい特定の人材が存在するとき、その人が社内のあらゆる案件の実施可能性の判断を行ってしまうケースがある。しかし、RQ の発案者が、直接、医療 DB プロバイダーへ相談を行い、社内の権威者にも情報が共有されている状態の方が、本来の目的が漏れなく伝わり易いという点で成功しやすいと考えられる。また、製薬企業の医療 DB に詳しい人が医療 DB の構造や Limitation 等の最新情報を把握しているとは限らず、DB プロバイダーも色々な事例を経験しているので、根幹の RQ を DB プロバイダーが直接知ることができるかが重要である。メールでのコミュニケーションを例にするならば、RQ の発案者を TO、医療 DB に詳しい人が CC に入るような位置づけが望ましいのではないかな。

RQ を持つ人間が直接 DB プロバイダーに相談することが重要である一方、DB プロバイダーが困るケースとして、相談を受けた企業内で進行している案件を、同じ企業内で他部署の人間と共有できるか否かという点について、判断に困ることが実際にある。他部署の情報を共有せずに案件を進めると、同企業の複数部署に同じデータを売ってしまうことが想定される。社内で RWD の導入等を一元管理する部署がない企業においては、案件の情報共有可能範囲を DB プロバイダーに伝えることで不要な買い物をしてしまうリスクを減らせる可能性がある。

DB プロバイダー各社で共通の依頼書フォーマット (Request For Proposal : 以下、RfP) 等で、一括でコスト見積りをできる仕組みはできないか? 企業の中には、DB プロバイダーの選定の際に、購買を一括する部署がコスト、ベネフィットの判断をカタログ情報に基づいて判断するケースがある。そのため、どのようなデータがあるのか分かるオープンなカタログデータがあると購買部門に説明しやすい

カタログについては、日本薬剤疫学会から発出されている DB 一覧表が一つ考えられる。また、RfP は観察研究や解析業務の依頼時に受け取っているため、DB 選定時にも同様に RfP を受け取ることは、RQ を計画早期の段階から知ることができる可能性があり、一つの有効な選択肢となり得る。解析業務の依頼時には詳細な RfP を受け取るが、医療 DB の選定時には簡易 RfP で良い。一方、「各社共通」という点では、DB プロバイダー各社はあくまで競合関係であり、医療 DB 協会としての統一のフォームを作成することは難しいと考えている。

DB は、どのような原価 (構築コスト) が発生し、価格設定されているのか? 多くの企業が購入するほど価格が下がる可能性はあるか?

医療 DB の構築コストは、各社がどの段階からデータ収集を行っているかで異なっている (個人情報段階や匿名加工情報段階等)。各段階によって発生する作業が異なるため、人件費等の原価が異なる。更に、ソースデータの取得元への 1 次利用に関連するコストをどのように加算するかを勘案する必要があり、DB プロバイダーからは回答が難しい。例えば、レセプトデータをそのまま企業が入手したとしても、単に数字が並んでいるだけで何にも使える状態とはなっていないので、DB を Analysis Ready とするため、DB プロバイダーはデータの標準化やマスタ構築

等に対して苦勞しながら多くの作業を行っている。そのうえで、価格については、データのボリュームや質、サービスを含めて評価していただければと考えている。

製薬企業で発生するコストとして、DB 以外の何にコストが発生し得るかは、落とし穴になりがちなので押さえるべきポイントである。例えば、データハンドリングするためのインフラや解析を外注する場合の解析業者へのコスト等を後付けにすると、後々予算が足りなくなるリスクはある。このため、どの段階でどの程度のコストが発生するかは事前に把握しておくが良いと考えている。また、必ずしもフルデータを購入すれば良いわけではなく、データを購入した企業側がどのようにデータを処理するかで、その後の工程数が変わることから、必要以上のデータを購入すれば、それだけ余計なリソースやコストがかかることになる。そのため、適切なデータパッケージの購入のために必要なデータについて DB プロバイダー側とよく相談することを推奨する。

### 3.4. 座談会を踏まえた今後の展望

今回、製薬企業が医療 DB を取り扱う際の留意点について、データの提供者側として医療 DB 協会と座談会を行い、今まで見落としていたリスクや、更に効率的な DB 導入のためのポイントについて認識することができた。医療 DB を熟知した DB プロバイダーに、RQ の初期段階から相談することは、研究のバイアスを少なくし、成功確率を向上させ、結果としてコストの低減につながることを期待できるため、これから医療 DB の導入を検討する企業の担当者は是非実践していただきたい。

DB プロバイダーは、製薬企業各社における医療 DB 活用の検討が年々増加していることに起因して、特定の学会だけでなく、あらゆる製薬企業や CRO（Contract Research Organization）関連団体等で、プレゼンテーションやディスカッションをする機会が増え、作業量が増大しているとのことである。同じ団体であれば、複数の部会それぞれからヒアリングの要請を行うのではなく、一定の括りでまとめて情報交換等を行った方が情報の一元化という観点でも良いと考えられる。

今後の展望として、本タスクフォースが調査した文献では、研究者側で複数の DB を組み合わせて活用している事例等、研究者独自の取り組みと考えられる事例が存在した。現時点で複数の医療 DB を患者レベルで連結することは困難であるが、まず医療 DB 単体が豊富な情報を含み、かつ将来に備えて他の DB と連携可能な構造となっていることで、将来的に、より幅広い活用に結び付けられることが期待できる。現在、レセプトデータを扱う DB プロバイダーが病院 DB へ事業拡大したり、電子カルテベースのデータを扱う企業が健保データも含めた基盤整備に着手したりする等、各社独自に DB の活用度を高めるための取り組みを行っている。この活動が一層進み、将来的には DB プロバイダー同士が合併や連携する可能性も考えられる。競合関係である DB プロバイダー間の連携が容易でないことは理解できるが、電子カルテ、レセプト、調剤データ等の特徴的な DB を構築している企業が集う医療 DB 協会として、連携の橋渡しの取り組みを進めることで、利用者側の活用が更に高まることを期待したい。

## 【DB プロバイダーの参入が期待される今後の DB 構築に関する動き】

- 次世代医療基盤法（2018年5月11日施行）

医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（略称「次世代医療基盤法」）は、個人情報保護法の特別法であり、2017年5月12日公布され、翌年5月11日に施行された。本法のポイントは以下の2つである。1つは、患者本人が情報提供を拒否しない場合、電子カルテ等に記録した医療情報を国から認定された「認定匿名加工医療情報作成事業者」（以下、認定事業者）に未加工の状態で渡せること。もう1つは、医療機関でなく認定事業者が匿名加工の責任を負うことである。認定事業者に集約された情報は、名寄せした上で匿名化できる。認定事業者が匿名加工した情報ならば、様々な研究機関や製薬会社が研究開発の用途で利用できるデータとなる。以上のように、本法は RWD 活用の促進を目的にした法律である。本法は、医療機関が認定事業者に医療情報を提供することは義務ではないため、十分なデータを収集するためには医療機関の協力が不可欠であるが、コストを超えた医療情報の対価を医療機関側が得ることはできないことになっており、医療機関が積極的に医療情報を提供する仕組みが構築されていないことは課題である。また、本人を特定できるような画像データやゲノムデータは含まれないことから、製薬企業側のニーズと合致するか不明である。認定事業者については、本法施行後しばらく現れなかったが、認定匿名加工医療情報作成事業者：一般社団法人ライフデータイニシアティブ、認定医療情報等取扱受託事業者：株式会社エヌ・ティ・ティ・データが、2019年12月19日に事業者として認定された。これほどまで認定に時間を要した理由としては、高度なセキュリティや匿名化技術が必要なこと、認定事業者のみの罰則が決められていることが考えられ、認定へのハードルが高いことが考えられる。

- 横断的な DB の構築

現在、本邦には JMDC や MDV のような民間医療 DB、国立病院機構診療情報集積基盤のような病院系 DB、NDB、MID-NET の政府主管の医療 DB 等の多様な RWD が存在しているが、国民の医療情報全てを保持するような DB は存在しない。民間医療 DB は、特定のデータソースのみに由来し、データの利用許諾が得られた組合や施設しかデータを収集できないことから症例数は小さくなる。又、患者の追跡が不可能だったり、特定健診データのみであったり、臨床検査値については、全データの数十%であったりとデータ粒度も小さい。つまり、スモールデータが散在し、トータルでビッグデータとなっている状況である。それでは、政府主管の DB では、どういう状況だろうか。NDB は全レセプトをデータソースとするため、データサイズは遥かに大きい。患者の追跡が可能な点は評価できるが、臨床検査値や電子カルテの情報が含まれていない。薬剤処方調査するためには、NDB は貴重な DB ではあるが、製薬企業が直接的に利用することができないといった制限もある。MID-NET は、電子カルテ情報に加えて、レセプトデータや DPC データ由来であることからデータの種類やカバーしている範囲は広いといえるだろうが、対象施設が限られていることから、データ量は民間 DB と同程度であるといえる。このように、政府主管の DB でさえも、症例数とデータの種類、カバーしている範囲どちらも十分ではない。

製薬企業が求めているものは、一般化可能なデータサイズを有し、患者の追跡が可能で様々な臨床検査値やアウトカムが含まれているデータ粒度が高い RWD である。多くの場合、第一選択となりうるのは民間医療 DB であるが、そのためには、散在する民間医療データプロバイダーが提供する RWD を上手く組み合わせた、横断的な DB の構築が望まれている。しかし、民間医療 DB が、各々異なるデータソースをカバーしていることや現在カバーしているデータソースと異なるデータソースをカバーする動きが見られないこと、データ粒度を高めるためにはデータのリンケージが重要となってくるが、複数の DB を繋げられるような共通 ID の付与やマスターデータの整備が難しいといった課題がある。

#### 参考文献

1. 日本薬剤疫学会 薬剤疫学とデータベースタスクフォース. 日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査. [<http://www.jspe.jp/committee/020/0210/>] (accessed January 2020)

## 4. RWD 活用拡大への提案

ここまで本邦における RWD の活用の現状を概観し、利用者や DB 提供者の観点から整理を行った。本章では、これから RWD を本格的に活用しようとして検討している利用者が一歩を踏み出せるように、又現在の RWD 活用事例が更に拡大されるためのヒントを提示したい。なお、一般的な疫学研究や疾患理解のための研究、論文として必ずしも公表されない新規知見の添付文書への反映等といった RWD の活用方法については、ここでは割愛した。

### 4.1. RWD の利用を検討する際に考慮すべき点

RWD の利用を初めて検討する際に考慮すべき点を示す。RWD を利用する際のベネフィット、リスク、必要なリソース、コストをまとめると表 5 のようになる。ここに記載しているのは一般論であり、実際には各社の具体的な状況や有する課題、RQ に依存する。ここで強調したいことは、自社で現在ないし将来的に解決したい課題は何か、そのために RWD を活用することが妥当なのか、という点を精査した上で活用に踏み切ることが望まれる。

表 5 RWD を利用する際のベネフィット、リスク、リソース、コスト

ベネフィット	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 日常診療下の情報を利用することで、臨床研究では困難な目的を達成可能</li> <li>• データ収集に係るコストを削減可能</li> <li>• データ収集期間を短縮可能</li> <li>• 一次データとして再収集するよりも精度の高いデータを利用可能</li> <li>• 医療機関の負担を減らすことで協力が得られやすくなる可能性</li> </ul>
リスク	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 仮説が実証できない可能性</li> <li>• 必要なデータを取得できない可能性</li> <li>• DB の限界により結果の一般化に疑義が生じる可能性</li> <li>• 得られた結果の解釈が困難になる可能性</li> </ul>
リソース	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DB の構造を理解している人材</li> <li>• 医療情報、データの生成過程（データソースの特性）を理解している人材</li> <li>• 研究対象の疾患領域について深い医学的知識を有する人材</li> <li>• 薬剤疫学・統計解析の専門性を有する人材</li> <li>• 関連法規についての知識を有し理解する人材</li> <li>• 新たな取り組みを厭わず、周囲を巻き込み社内外を説得・推進できるコーディネータに長けた人材</li> <li>• （理想的には）複数部門のハブとなる専門部門</li> </ul>
コスト	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DB の購入コスト</li> <li>• （必要であれば）外注コスト（統計解析、論文執筆、投稿等）</li> <li>• ビッグデータとなる場合のインフラ設備コスト</li> </ul>

### 4.2. 製薬企業における RWD の活用拡大の可能性

RWD を活用している利用者が直面している課題について第 2 章及び 3 章で述べたが、本項では、RWD を疫学研究等のみならず更に活用拡大するためのヒントになり得る視点をいくつか提

示し、その目的に対して RWD の活用が妥当なのか議論する材料を提供したい。

#### 4.2.1. DB の対象集団に関する限界への対処

RWD の DB を活用しようとしたときに、DB の様々な限界にどのように対処すべきか、という課題が見えてくる。多くの場面において最も大きな課題の一つが、DB の対象集団に起因する限界であり、解決は困難であるものの対処方法のヒントを提示したい。

例えば JMDC の保険者 DB には後期高齢者医療保険や介護保険からのデータは含まれないので、65 歳以上の集団のデータが著しく少なく、75 歳以上の患者はいないという限界がある。65 歳以上の集団が不要な研究テーマであれば問題ないが、そうでない場合に当該データでの検討は困難であり、不足する情報を別の DB で補強する等の対応が考えられる。この場合、年齢の偏りがみられない MDV の DB でも同様の研究を実施し、両 DB における研究結果をあわせて考察することも一つの方法である。ただし、異なる DB は異なる集団を見ることになる点に注意が必要である。また、MDV は病院ベースの DB で、JMDC よりも追跡性が低いことも考慮する必要がある。すなわち、2 つの DB を用いて研究し同じ結果が得られた場合には、結論の頑健性に繋がることがあるが、2 つの DB で異なる結果となってもそれが DB の集団や特性が原因なのか、仮説が間違っていたのかの特定が困難である。DB の選択によって同じ RQ に対しても異なる結果や解釈が得られるということを認識して、適切なアプローチを選択する必要がある。DB 選択の重要性が分かる例として、Fukasawa らの論文<sup>1)</sup>がある。この論文では、働く世代の生活習慣や生活習慣病の調査を目的に、JMDC が構築している特定健診（Specific Health Checkup：以下、SHC）DB を国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Survey：以下、NHNS）と比較した。その結果、JMDC-SHC は NHNS と比較して若い、メタボリック症候群の要素が少ない、糖尿病と高血圧が少ない、といった特徴があった。

#### 4.2.2. 適応追加やドラッグ・リポジショニング等の医薬品開発戦略立案への応用

既に市販されている医薬品に新たな適応を追加したり、全く異なる疾患領域で使用したりするドラッグ・リポジショニングは、新規に医薬品を開発するよりも開発コストと時間を大幅に削減可能であることから、医薬品のライフサイクルマネジメントとして有効な戦略となり得る。こうした戦略立案にも RWD を活用できる余地がある。

例えば京都大学のグループにより発表された論文<sup>2)</sup>では、出生前の抗生物質への曝露と小児喘息発症の関係性について JMDC を用いて分析している。手法としては抗生物質投与の有無から、それに続く小児喘息の発症をシグナルとして検出するものである。本論文は小児喘息の発症という negative なシグナルを検出する設計であるが、同様の考え方で positive なシグナルを検出できたとすればどうだろうか。例えば、ある抗リウマチ薬の使用により頭痛の発症が減少したというシグナルは、その薬剤が頭痛予防にも使える可能性を示唆している。また、negative なシグナルを逆に positive なものとして捉える、という考え方もできる。これは例えば、血圧低下という negative なシグナルを示すある薬剤が高血圧治療薬として使用可能ではないか、また血中カルシウム濃度の低下という negative なシグナルを示すある薬剤が高カルシウム血症治療薬として使用

可能ではないか、と positive に考えることである。

このような手法を実際に用いてドラッグ・リポジショニングの可能性を検証したのが近畿大学の研究者ら<sup>3)</sup>である。本研究では JMDC と FAERS (The United States Food and Drug Administration’s Adverse Event Reporting System) の DB をそれぞれ用いて、炎症性腸疾患の治療薬候補となり得る物質をいくつか同定している。エンドポイントや交絡因子となり得る変数を必ずしも有しないという DB の限界を考慮すると薬剤とアウトカムの因果関係を説明することは難しいが、関係性を示唆することによりその後の医薬品開発の戦略立案に大いに役立つ情報を得ることが期待できる。

こうした手法のベネフィット、リスク、必要なリソース、コストをまとめると以下の通りである。

ベネフィット
<ul style="list-style-type: none"> <li>分析する頃には既にヒトにおける使用データが蓄積しているので、安全性プロファイルが確立している。</li> <li>非臨床試験や用量設定、安全性検証試験が省略可能になり開発コストや時間を抑制できる可能性がある。</li> <li>構造やメカニズムの観点から新たに合成するアプローチをとる場合、蓄積したデータを利用することで開発コストや時間を抑制できる。</li> </ul>
リスク
<ul style="list-style-type: none"> <li>実臨床における使用実績が RWD として蓄積するまでに時間がかかる。</li> <li>薬剤そのものをリポジショニングする場合、分析できる状況になる頃には上市から時間が経過しているので、特許を含めた医薬品のライフサイクルマネジメント戦略が難しく事業戦略を描くのが困難。</li> </ul>
リソース、コスト
<ul style="list-style-type: none"> <li>分析する対象（医薬品及びその潜在的な適応）を決めるための社内連携が必要（例：非臨床チームからの医薬品の化学構造や作用機序に関するインプット、メディカルのチームからの臨床現場における使用経験情報や臨床的ニーズのインプット、等）</li> <li>統計解析を担当する社内リソース又は外注先の確保（外注コスト：¥）</li> <li>DB 購入コスト：¥¥¥¥</li> </ul>

※：¥=1,000 万円程度（事例は本タスクフォースメンバーによって仮定したが、あくまで比較のためのイメージであり、作業工数やデータサイズによって金額は大幅に異なる）

#### 4.2.3. 開発計画や臨床試験デザインの検討への応用

今後見込まれる医療業界の環境変化の中で如何にして選ばれる薬を世に出していくかを考えたときに、適切なデザインで臨床試験を遂行することは重要である。RWD の活用により、開発計画や臨床試験デザインの検討へ応用できる可能性がある。例えば Atsuta らの論文<sup>12)</sup>では喘息患者を対象に、異なるデバイスや薬剤間におけるアドヒアランス及び喘息関連イベントを評価している。デバイスや薬剤の違いが実臨床下で示すアドヒアランスやアウトカムの差を確認した上で開発計画を検討することで、開発の失敗等のリスクやコストを抑えながらより適切な患者に適切に薬を届けられるようになることが期待できる。加えて、どのようなメッセージを持って患者や医師に薬を届けていくかも含めたライフサイクルマネジメントの戦略立案にも活かすことができ

る。

Kashihara らの論文<sup>14)</sup>では、高カリウム血症の患者における血清カリウム値と3年生存率を検証している。例えばこの実臨床下における血清カリウム値と3年生存率の関係性のように、RWDの分析から特定したリスク因子を臨床試験デザインの検討において考慮することで、選択除外基準や中止基準の最適化を図ることができるかもしれない。Hashiguchi らの論文<sup>15)</sup>では、スタチン服用と糖尿病及び高血糖の発症リスクとの関係性を検証しており、脂肪肝や高尿酸血症の合併によりそのリスクが上昇することが示唆された。こうしたデータも同様に、選択除外基準や中止基準の妥当性を検討し臨床試験デザインを最適化することに応用可能であり、RWDの活用可能性の一端を示すものである。

こうした手法のベネフィット、リスク、必要なリソース、コストをまとめると以下の通りである。

ベネフィット
<ul style="list-style-type: none"> <li>開発成功率の向上</li> <li>上市後の患者アクセスの向上</li> </ul>
リスク
<ul style="list-style-type: none"> <li>潜在的なビジネスインパクトの推定が困難</li> </ul>
リソース、コスト
<ul style="list-style-type: none"> <li>DB購入コスト：¥¥¥¥</li> </ul>

※：¥=1,000万円程度（事例は本タスクフォースメンバーによって仮定したが、あくまで比較のためのイメージであり、作業工数やデータサイズによって金額は大幅に異なる）

### 4.3. 製薬企業以外の立場における活用

#### 4.3.1. 実施された健康福祉政策、医療政策の評価・検証

RWDを用いて、過去の健康福祉政策や企業のキャンペーンが一定期間経過後どのような結果をもたらしたのかを検証することができ、今後の政策検討、立案の参考にすることができる。表6にまとめたように、過活動膀胱に関する疾患啓発キャンペーンによる治療薬処方の変化<sup>4)</sup>、保険適用前後におけるヘリコバクター・ピロリ感染率と除菌療法の動向変化<sup>5)</sup>、公的ワクチン接種やガイドライン策定による中耳炎発症・通院・治療の変化<sup>6)</sup>をJMDCを用いて検証した研究等は、実際に実施された政策やキャンペーンの効果をシミュレーションする際の参考になる。どのような施策が成功しどのような施策が失敗したのか、過去の実績を研究することにより、次の方策が見えてくることも期待される。

表6 政策やキャンペーンの効果を検証した事例

文献タイトル	概要
Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder <sup>4)</sup>	過活動膀胱の直接的な疾患知識啓発活動（DTCI-campaign: direct-to-consumer information campaign）が過活動膀胱の治療薬の処方を増加させたか検証した。結果として、DTCI-campaignの後は前と比較して治療薬の初回処方をおよそ7倍増加させ、interrupted time series analysisからはDTCI-campaignが新規診断

	と処方にも短長期の影響を及ぼすことが示唆された。
Impact of health insurance coverage for Helicobacter pylori gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observation study and simulation study based on real-world data <sup>5)</sup>	保険適用前後におけるヘリコバクター・ピロリの感染率と除菌療法の動向を調査した。結果として、保険適用がヘリコバクター・ピロリの除菌療法の浸透を後押しし、将来の有病率の著しい低下をもたらすことが推測された。
Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan <sup>6)</sup>	公的ワクチン接種及びガイドライン制定により中耳炎発症、通院、治療がどのように変化したか調査した。結果として、中耳炎の発症の減少は確認できなかったが、手術の件数は著しく減少したことが示唆された。

一方で、政策検討に RWD を活用するに際して注意せねばならないこともいくつかの研究から見えてくる。例えば 4.2.1 で紹介した Fukasawa らの論文<sup>7)</sup>は、用いるデータソースそれぞれの特徴や限界から異なる集団を観察してしまうリスクを示している。適切な健康福祉政策、医療政策の検討、立案にあたっては適切な DB の参照が重要であることが分かる例であり、この研究のように他の DB や政府統計のオープンデータとの比較をすることで DB 選択に役立つ。また、DB の特性を理解した上で上手に活用することで、効果シミュレーションによる適切な政策立案に結び付けることができる。

こうした手法を同様の前向き研究と比較したベネフィット、リスク、必要なリソース、コストをまとめると以下の通りである。

ベネフィット
<ul style="list-style-type: none"> <li>研究実施そのものによる医師の行動変容バイアスを排除可能</li> <li>施設選定バイアスを排除可能</li> </ul>
リスク
<ul style="list-style-type: none"> <li>医師や患者の行動変容は分析可能だがその結果（治療アウトカム）は分析困難</li> </ul>
リソース、コスト
<ul style="list-style-type: none"> <li>コスト比較 2,000 例規模の前向き研究費（統計解析等を除く）：¥¥¥¥¥¥¥¥</li> <li>DB 購入コスト：¥¥¥¥</li> </ul>

※：¥=1,000 万円程度（事例は本タスクフォースメンバーによって仮定したが、あくまで比較のためのイメージであり、作業工数やデータサイズによって金額は大幅に異なる）

#### 4.3.2. 治療ガイドラインの検討への応用

実臨床における医薬品の使用実態を分析することで、現状の問題点とより適切な使用について議論する余地が生まれる。治療ガイドラインの遵守状況は分かりやすい例である。例えば Okayasu らの論文<sup>7)</sup>では、潰瘍性大腸炎患者を対象に寛解導入療法におけるステロイドの使用状況について分析しており、実臨床ではガイドラインに則っていない場合があることが分かった。一方、Kadowaki らの論文<sup>8)</sup>では、二型糖尿病患者を対象に経口抗糖尿病薬について薬物クラスの処方傾向、患者の特徴、腎障害の重症度等を評価しており、実臨床においてガイドラインに準拠

して処方されていることが示唆された。

RWDを用いて、治療の遵守状況に加えて治療間、若しくは集団間の比較も行った結果は、より患者の益となる新たな提案に繋げることができるかもしれない。Nishimuraらの論文<sup>9)</sup>では二型糖尿病患者を対象に糖尿病薬の使用、忍容性及びアドヒアランスについて、同研究者らの別の論文<sup>10)</sup>では経口抗糖尿病薬の二種類の治療パターンの継続率及びアドヒアランスについて、RWDを用いて分析している。Nagarらの論文<sup>11)</sup>では、心血管系イベントのハイリスク群を対象にスタチン又はエゼチミブによる治療開始パターンとスタチン不耐性、無効について評価している。ただし、RWDの比較ではバイアスを十分考慮する必要がある。

更に、RWDからは臨床試験では得られ難いデバイスや特殊な集団のエビデンスを得ることも可能である。Atsutaらの論文<sup>12)</sup>では喘息患者を対象に、異なるデバイスや薬剤間におけるアドヒアランス及び喘息関連イベントを評価しており、Ishikawaらの論文<sup>13)</sup>では、妊婦における降圧剤の使用パターンを分析している。これらのようなデバイス間の比較や妊婦におけるデータはまさにRWDだからこそ取得できるデータであり、こうした実臨床におけるデータを用いて、患者にとって有益なガイドラインや治療方針を策定していくことには大きな意義がある。

以上のように、RWDを用いて実臨床において適切な患者群に適切な処方がなされているか検証することは、実臨床における治療実態は適切か、治療ガイドラインが現状に沿ったものか、議論を喚起する十分な材料となり得る。そこに治療アウトカムについてのデータも加えることができれば、ガイドラインや治療方針が患者にとって真に有益なものになっているか、検討し提案する契機となる。

こうした手法を同様の前向き研究と比較したベネフィット、リスク、必要なリソース、コストをまとめると以下の通りである。

ベネフィット
<ul style="list-style-type: none"><li>施設選定バイアスを排除可能</li><li>実臨床における使用実態を分析することによる説得力</li></ul>
リソース、コスト
<ul style="list-style-type: none"><li>分析対象の疾患、治療領域における専門性を有する人材の確保</li><li>コスト比較 2,000例規模の前向き研究費（統計解析等を除く）：¥¥¥¥¥¥¥ DB購入コスト：¥¥¥¥</li></ul>

※：¥=1,000万円程度（事例は本タスクフォースメンバーによって仮定したが、あくまで比較のためのイメージであり、作業工数やデータサイズによって金額は大幅に異なる）

## 参考文献

1. Toshiaki Fukasawa, Nanae Tanemura, Shinya Kimura, Hisashi Urushihara. Utility of a Specific Health Checkup Database Containing Lifestyle Behaviors and Lifestyle Diseases for Employee Health Insurance in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2019; 20180192: 1-10.
2. Satomi Yoshida, Kazuki Ide, Masato Takeuchi, Koji Kawakami. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 490-495.

3. Kouichi Hosomi<sup>1</sup>, Mai Fujimoto<sup>1</sup>, Kazutaka Ushio, Lili Mao, Juran Kato, Mitsutaka Takada. An integrative approach using real-world data to identify alternative therapeutic uses of existing drugs. Drug-repositioning approach using real-world and transcriptome data. 2018: 1-19.
4. Masayoshi Zaitsumi<sup>1</sup>, Byung-Kwang Yoo, Jun Tomio, Fumiaki Nakamura, Satoshi Toyokawa, Yasuki Kobayashi. Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder. *BMC Health Services Research*. 2018; 18: 325.
5. Shinzo Hiroi, Kentaro Sugano, Shiro Tanaka, Koji Kawakami. Impact of health insurance coverage for *Helicobacter pylori* gastritis on the trends in eradication therapy in Japan: retrospective observation study and simulation study based on real-world data. *BMJ Open* 2017; 7: e015855. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015855.
6. Atsushi Sasaki, Masaru Kunimoto, Sachio Takeno, et al. Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45: 718-721.
7. Motohiro Okayasu, Haruhiko Ogata, Yuji Yoshiyama. Use of corticosteroids for remission induction therapy in patients with new-onset ulcerative colitis in real-world settings. *Journal of Market Access & Health Policy* 2019; Vol. 7: 1565889.
8. Kadowaki T, Sarai N, Hirakawa T, Taki K, Iwasaki K, Urushihara H. Persistence of oral antidiabetic treatment for type 2 diabetes characterized by drug class, patient characteristics and severity of renal impairment: A Japanese database analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20: 2830-2839.
9. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019; 9: e025806 doi: 10.1136/bmjopen-2018-025806.
10. Rimei Nishimura, Haruka Kato, Koichi Kisanuki, et al. Comparison of persistence and adherence between fixed-dose combinations and two-pill combinations in Japanese patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2019; 35(5): 869-878.
11. Saurabh Nagar, Pratik Rane, Kathleen Fox, Juliana Meyers, Keith Davis, Anne Beaubrun, et al. Treatment Patterns, Statin Intolerance, and Subsequent Cardiovascular Events Among Japanese Patients With High Cardiovascular Risk Initiating Statin Therapy. *Circulation Journal*. 2018; 82: 1008–1016.
12. Ryo Atsuta, Jun Takai, Isao Mukai, Akihiro Kobayashi, Takeo Ishii, Henrik Svedsater. Patients with Asthma Prescribed Once-Daily Fluticasone Furoate/Vilanterol or Twice-Daily Fluticasone Propionate/Salmeterol as Maintenance Treatment: Analysis from a Claims Database. *Pulm Ther*. 2018; 4: 135-147.
13. Tomofumi Ishikawa, Taku Obara, Hidekazu Nishigori, et al. Antihypertensives prescribed for pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018; 27: 1325-1334.
14. Naoki Kashihara, Shun Kohsaka, Eiichiro Kanda, et al. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. *Kidney International Reports*. 2019; 4(9): 1248-1260.
15. Masayuki Hashiguchi, Junya Maruyama, Mikiko Shimizu, Daichi Takahashi, Tsuyoshi Shiga. Risk Factor for Diabetes Mellitus and High Blood Glucose With HMG-CoA Reductase Inhibitors Using a Postmarketing Surveillance Database in Japan. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2018; 7(8): 800-810.

## 5. おわりに

近年、本邦における製薬企業を取り巻く状況は激的に変化しており、その環境に対応するため RWD 活用の意義に関する議論が活性化し、実際に活用事例も右肩上がりに増加している。しかし、未だ製薬業界全体としては RWD/RWE/BD といった言葉はいわゆるバズワードに近いところがあり、各製薬企業が地に足のついた活動を展開できているかという点に疑問が残る。このことは、RWD の活用を積極的に推し進めている製薬企業と、これから着手を考える企業との二極化が進んでいるという過去の報告からも明らかなどころであり、更なる活用の余地があるというのが我々の率直な所感である。

本資料ではまず、RWD が製薬企業により現状どのように活用されているか、活用の際に製薬企業がどのような工夫を施しているか、これから RWD の活用をどのように拡大させていけそうか、主に製薬企業の視点からまとめてきた。バズワード感に踊らされることなく、RWD/RWE/BD で現状できることとできないこと、それらを踏まえた上での将来的な可能性について理解することの一助になれば幸いである。その上で、より多くの製薬企業により多くの場面・目的で RWD を活用していただきたい、というのが次の重要なメッセージである。RWD の活用を更に積極的に推し進めることで利用者である製薬企業側の能力が上がる、それに伴いデータを提供するプロバイダー側も更なる改善に着手する、こうして全体的に利用頻度が高まり、幅が広まることで規制側も動かしていく。できるところから始めて、そこから積極的にフィードバックをしていくことで、全体的に質が向上することや活用の幅が広がることにつながることを期待している。

そのような観点からも、今回の医療 DB 協会との率直な意見交換を臨場感を持って提示できたことは大きな意義があったと考えている。製薬企業側が彼らの有する DB に対して抱いていた考えとプロバイダー側が考えていたことのギャップも見え、そこを埋めることで更に協業を進展させていく余地があることも分かった。まさしく、今が一步を踏み出すときなのではないだろうか。

製薬企業による RWD の活用は始まったばかりだが、様々な環境変化に見舞われている今、待っている患者により適切に薬の価値を提供していくためには、避けては通れない道であると考えられる。本タスクフォースの調査が、これまで分かるようで分からなかった RWD の活用の現状と展望を理解する一助となり、少しでも製薬企業による RWD の活用がより活性化することに貢献できれば幸いである。

### 謝辞

本タスクフォースとの座談会において本報告書作成に必要な情報を提供いただき、本報告書公表に際しては内容のレビューにご協力いただいた医療 DB 協会加盟各社（IQVIA ソリューションズジャパン株式会社、メディカル・データ・ビジョン株式会社、株式会社 協和企画、株式会社 JMDC、株式会社 日本医薬総合研究所、リアルワールドデータ株式会社）の皆様には感謝いたします。

## Appendix 1 JMDC と MDV の活用事例

分類	事例：文献タイトル	概要
臨床研究、アウトカムズ・リサーチ	Antihypertensives prescribed for pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims <sup>1)</sup> (2018年)	妊娠前後、産後の降圧剤の使用パターンを、新たに開発した妊娠、出産を検出するアルゴリズムを用いて分析した。今回の分析から降圧薬の処方率は特に妊娠第三期中に増加し、その後出産後 91 日から 180 日に減少することがわかった。
	Changes in the quality of diabetes care in Japan between 2007 and 2015: A repeated cross sectional study using claims data <sup>2)</sup> (2019年)	本邦における糖尿病治療の評価に関連する品質指標について、最近 10 年の経時的変化を評価した。適切な薬物選択と腎症スクリーニングの品質指標値は 2007 年から 2015 年にかけて改善したが、血糖コントロールモニタリングと網膜症スクリーニングの品質指標値は依然として最適ではなかった。
	Risk Factor for Diabetes Mellitus and High Blood Glucose With HMG-CoA Reductase Inhibitors Using a Postmarketing Surveillance Database in Japan <sup>3)</sup> (2018年)	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイム A レダクターゼ阻害剤（スタチン）の使用と糖尿病及び高血糖のリスク増加との関連を市販後調査 DB を使用して調査した。今回の調査から、脂肪肝と高尿酸血症の合併症を有する患者にスタチンを使用すると、糖尿病又は高血糖の発症が増加する可能性が示唆された。
	Comparative safety of NSAIDs for gastrointestinal events in Asia-Pacific populations: A multi-database, international cohort study <sup>10)</sup> (2018年)	アジア太平洋地域の多国籍のデータを共通モデル化し、他の非ステロイド系抗炎症薬と比較したロキソプロフェンとメフェナム酸による胃腸イベントの入院リスクを評価した。ジクロフェナクと比較して、ロキソプロフェンは、韓国では胃腸入院のリスクが低く、台湾及び韓国ではメフェナム酸のリスクが低かった。
医療経済	Persistence with Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs and Its Associated Resource Utilization and Costs <sup>4)</sup> (2018年)	関節リウマチの治療のための生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、bDMARDs）の持続率、また持続性と非持続性間でのリソースと治療コストを 2009 年から 2015 年で比較した。bDMARDs ナイーブ患者は高い持続率を示した。非持続性の薬剤費の削減は入院コストの増加によって相殺され、持続性より高コストになった。
	Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study <sup>5)</sup> (2018年)	2010 年 4 月から 2012 年 3 月に診断された全身性エリテマトーデス（以下、SLE）の医療資源利用（以下、HRU）、直接医療費、及び臨床的特徴を調査した。今回の調査から、特に中程度又は重度の SLE で高レベルの HRU と直接医療費が示された。

	Retrospective analysis of medical costs and resource utilization for severe hypoglycemic events in patients with type 2 diabetes in Japan <sup>6)</sup> (2019年)	2型糖尿病患者における重度の低血糖イベントに伴う医療費を調査した。今回の調査から、合計及び外来医療費の中央値はそれぞれ 265,432 円及び 4,628 円であり、重度の低血糖イベントの治療に重要な医療資源が使用されていることが示された。
疫学研究	Utility of a Specific Health Checkup Database Containing Lifestyle Behaviors and Lifestyle Diseases for Employee Health Insurance in Japan <sup>7)</sup> (2019年)	働く世代の生活習慣（喫煙、運動、食習慣、飲酒習慣、睡眠）や生活習慣病（Metabolic syndrome、高血圧、脂質異常症、糖尿病）を調査した。今回の調査から、JMDC では特定健診国民健康栄養調査と比較して若い、メタボリック症候群の要素が少ない、糖尿病と高血圧が少ないといった特徴が示された。
	Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder <sup>8)</sup> (2018年)	過活動膀胱の DTCI-campaign が治療薬の処方を増加させたか検証した。結果として、DTCI-campaign の後は前と比較して治療薬の初回処方をおよそ7倍増加させ、interrupted time series analysis からは DTCI-campaign が新規診断と処方にも短長期の影響を及ぼすことが示唆された。
アドヒアランス	Process quality of diabetes care under favorable access to healthcare: a 2-year longitudinal study using claims data in Japan <sup>9)</sup> (2016年)	2型糖尿病薬剤治療（インスリン注射剤/経口血糖降下剤）のアドヒアランスに対する各種品質指標（Quality indicator：HbA1c 測定/眼底検査/尿蛋白検査/クレアチニン測定/脂質測定）の関連を調査した。今回の調査から、網膜症及び腎症の検査はスクリーニングに必要とされる頻度よりも少なかった。ケアの質は2型糖尿病男性では労働年齢における網膜症予防へのアクセス制限等患者の要因に依存することも示された。
その他 医療政策	患者負担から見たバイオシミラー使用における得失とその問題点の克服に向けた調査研究 <sup>11)</sup> (2016年)	関節リウマチ患者におけるインフリキシマブのバイオシミラー（以下、BS）上市後に認められるBS使用患者の負担増加（逆転現象）について調べた。今回の調査から、先発品よりも治療費が高くなる現象を明らかにし、その原因を一般化した。逆転現象が生じないように現行の高額療養費制度を改善していく必要性が認められた。
その他 臨床試験における外部対照の検討	Exploratory evaluation of commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development: Amyotrophic lateral sclerosis <sup>12)</sup> (2018年)	新薬の開発における比較臨床試験の外部コントロールとして、筋萎縮性側索硬化症での探索的評価を行った。その結果、リルゾール非処方群とリルゾール処方群のMDVデータベースの生存曲線は、2つのリルゾール第III相試験でプラセボ群とリルゾール群のそれと著しく異なっていた。セレコキシブ第III相試験のプラセボ群の生存曲線は、観察開始後約300日までMDVデータベースのリルゾール処方群の生存曲線と類似していた。このように、外部の比較対

		照は、疾患の自然歴が変化している場合、臨床試験が実施されたのと同じ期間に収集された患者データで実施する必要があることが示された。
その他 ドラッグ・リポジショニング	An integrative approach using real-world data to identify alternative therapeutic uses of existing drugs <sup>13)</sup> (2018年)	炎症性腸疾患の治療候補物質を、副作用DBを用いた不均衡解析及びレセプト情報を用いた自己対照解析による逆シグナル検討により同定し、更に公開DBによるトランスクリプトーム解析により候補物質曝露と連動して変化する遺伝子発現分析を実施した。その結果、3種の物質（ハロペリドール/ジアゼパム/ヒドロキシジン）が炎症性腸疾患の治療候補物質として同定された。
その他 データバリデーション	Association measures of claims-based algorithms for common chronic conditions were assessed using regularly collected data in Japan <sup>14)</sup> (2018年)	3種の慢性疾患（高血圧/糖尿病/高脂血症）について、レセプトデータの情報（①診断情報、②投薬情報、③ハイブリッド）により、健康診断時の結果をゴールデンスタンダードとしたクレームベースアルゴリズム（以下、CBA）の有効性を検討した。その結果、本検討のフレームワークは、定期的に収集されたデータで個人の健康関連の状態を識別するためのCBAの有効性評価の基礎となることが示された。

#### 参考文献

1. Tomofumi Ishikawa, Taku Obara, Hidekazu Nishigori, Keiko Miyakoda, Mami Ihikuro, Hirohito Metoki, et al. Antihypertensives prescribed for pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27: 1325-1334.
2. Hirokazu Tanaka, Takehiro Sugiyama, Noriko Ihana-Sugiyama, Kohjiro Ueki, Yasuki Kobayashi, Mitsuru Ohsugi. Changes in the quality of diabetes care in Japan between 2007 and 2015: A repeated cross-sectional study using claims data. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2019; 149: 188-199.
3. Masayuki Hashiguchi, Junya Maruyama, Mikiko Shimizu, Daichi Takahashi, Tsuyoshi Shiga. Risk Factor for Diabetes Mellitus and High Blood Glucose With HMG-CoA Reductase Inhibitors Using a Postmarketing Surveillance Database in Japan. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* 2018; 7(8): 800-810.
4. Rosarin Sruamsiri, Hideto Kameda, Jörg Mahlich. Persistence with Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs and Its Associated Resource Utilization and Costs. *Drugs - Real World Outcomes.* 2018; 5: 169-179.
5. Yoshiya Tanaka, Akiko Mizukami, Akihiro Kobayashi, Chie Ito, Taizo Matsuki. Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 1609-1618.
6. Yuika Ikeda, Takekazu Kubo, Eisei Oda, Machiko Abe, Shigeru Tokita. Retrospective analysis of medical costs and resource utilization for severe hypoglycemic events in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2019; 10: 857-865.

7. Toshiki Fukasawa, Nanae Tanemura, Shinya Kimura, Hisashi Urushihara. Utility of a Specific Health Checkup Database Containing Lifestyle Behaviors and Lifestyle Diseases for Employee Health Insurance in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2019; 20180192: 1-10.
8. Masayoshi Zaito, Byung-Kwang Yoo, Jun Tomio, Fumiaki Nakamura, Satoshi Toyokawa, Yasuki Kobayashi. Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder. *BMC Health Services Research*. 2018; 18: 325.
9. Hirokazu Tanaka, Jun Tomio, Takehiro Sugiyama, Yasuki Kobayashi. Process quality of diabetes care under favorable access to healthcare: a 2-year longitudinal study using claims data in Japan. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2016; 4: e000291.
10. Edward Chia-Cheng Lai, Ju-Young Shin, Kiyoshi Kubota, Kenneth K.C. Man, Byung Joo Park, Nicole Pratt, et al. Comparative safety of NSAIDs for gastrointestinal events in Asia-Pacific populations: A multi-database, international cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018; 27: 1223-1230.
11. 丸山穂高, 三宅真二, 黒川達夫. 患者負担から見たバイオシミラー使用における得失とその問題点の克服に向けた調査研究. *医療薬学*. 2016; 42(7): 499-511.
12. Saeko Fukamachi, Masayuki Hashiguchi, Kunihiro Takahashi, Mayumi Mochizuki. Exploratory evaluation of a commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2018; 6: 94-99.
13. Kouichi Hosomi, Mai Fujimoto, Kazutaka Ushio, Lili Mao, Juran Kato, Mitsutaka Takada. An integrative approach using real-world data to identify alternative therapeutic uses of existing drugs. Drug-repositioning approach using real-world and transcriptome data. *PLoS One*. 2018; 13: 1-19.
14. Konan Hara, Jun Tomio, Thomas Svensson, Rika Ohkuma, Akiko Kishi Svensson, Tsutomu Yamazaki. Association measures of claims-based algorithms for common chronic conditions were assessed using regularly collected data in Japan. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2018; 99: 84-95.

## Appendix 2 DB 研究における定義の工夫

- 薬剤開発治験での評価が困難な状況：妊婦/小児/希少疾患/重症度等

【Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan<sup>1)</sup>】

妊娠期間後期における睡眠導入剤（ベンゾジアゼピン）又は抗うつ薬投与の早産及び低体重出生との関連の検討を目的とした本研究は、2005年1月から2014年2月において出産の少なくとも9か月以前にデータベース（JMDC）に記録がある女性を対象としている。レセプトデータを用いた妊婦への薬剤投与の影響検討に際し、受胎日に関する情報が含まれていないことが課題となる。本研究では出生児の体重情報を参考として、満期産例では9か月前、早産例の場合には8か月前を受胎タイミングと定義した。更に、受胎後5か月から8か月間を主要曝露期間として評価するという工夫を行うことにより、薬剤曝露の影響を検討することを可能としている。実際の治験で妊婦を対象とすることは困難であるが、本研究はレセプトデータの利用により、同集団が注意すべき薬剤に対するアラート、更に好ましい治療選択肢に対する情報を与えている。

【Antihypertensives prescribed for pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims<sup>2)</sup>】

妊娠前後、産後における降圧剤の治療パターンの変化を検討することを目的とする本研究では、2005年1月から2016年8月までのレセプトデータ（JMDC）を用い、受胎タイミングは診断の一部として記録された特定の診察時の妊娠期間を診断日から引くことによって、更に出産日は出産関連記入項目と乳児の誕生月に基づいて特定している。実臨床において妊娠前後、産後のデータは取得し難いだけでなく、そもそも受胎日や出産に関する情報は本DBに含まれていない。そこで本研究では、訪問時の妊娠期間や乳児の誕生日等、参考となる他の情報を用いた定義づけを行っている。本研究で用いられている分析方法の他疾患への応用により、各疾患に罹患する妊婦の情報として有用であると考えられる。

【Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study<sup>3)</sup>】

出生前又は出生後1年以内における抗生物質曝露と、小児喘息発症の関係を検討することを目的とする本研究は、2005年1月から2014年9月に誕生した小児の情報を含むレセプトデータ（JMDC）を用いて実施している。妊娠期間を子の誕生の9か月前と定義し、この期間に母親が抗生物質を処方された場合、子は胎児期に曝露されたグループと定められる。そして、乳児への曝露は生後1年間（生後12か月まで）に処方される抗生物質として定義されている。治験において出生前後の抗生物質曝露の影響を検討することは困難であるが、本研究では抗生物質が処方されるタイミングの定義を、利用するデータの特性を踏まえて工夫することにより分析を可能としている。薬剤への曝露と疾患発症の関係性を検証することができるこのような手法は、未知のシグナルを検出することによる適応追加やドラッグ・リポジショニング等といった医薬品開発戦略の立案に活用することができるものと考えられる。

**【Paradigm Shift of Healthcare Cost for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Claims Data-Based Analysis in Japan<sup>4)</sup>】**

炎症性腸疾患1人あたりの年間のヘルスケアコスト及び抗TNF- $\alpha$ 薬剤コストについて検討することを目的とする本研究は、2013年4月1日から2016年3月31日のレセプトデータ（JMDC）を用いて実施されている。分析対象はICD-10コードのK50又はK51の臨床診断コード又は、クローン病/潰瘍性大腸炎に関連する健康保険請求情報を少なくとも1つ保有する被験者として定義している。実現可能性の課題から治験における検討が困難である場合の多い希少疾患を対象とした治療実態調査を、本研究では医療ビッグデータを用いた検討によって実現している。

**【Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study<sup>5)</sup>】**

全身性エリテマトーデス（以下、SLE）治療における医療資源の有効利用の検討に資する情報を得るため、本研究では同疾患の重症度に応じた直接医療費の検討、及び医療コストに関連する要因の探索を実施している。2010年4月から2012年3月の期間にSLEに関わるICD-10コードを有し、かつ3年間のフォローアップが可能であった被験者を分析対象とし、SLE重症度は3年間のフォローアップ中に患者が経験した最大の重症度と定義している。レセプトデータの利用により、分析対象を十分に集めることが困難である希少疾患を対象とした長期治療情報の集約を行った。更に、ICD-10コードに基づく疾病進行状態評価、ATCコードに基づく投薬内容からのSLE重症度評価、入院情報も追加考慮することによる増悪（flare）評価等の工夫により、重症度別の医療費と増悪頻度の分析を実施している。希少疾患に対する新薬の医療経済性に関する実臨床治療情報に基づく評価は、十分な治療効果を得られていない集団の同定だけでなく、今後の更なる医療資源の有効利用の観点からも有益であり、医療ビッグデータの利用における大きな魅力の一つであると考えられる。

- 新薬開発のための利用：外部対照としての利用

**【Exploratory evaluation of a commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development<sup>6)</sup>】**

本研究では、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis：以下、ALS）を対象として過去に得られた知見<sup>14)</sup>を参照し、DPCデータ（MDV）を用いて実臨床下におけるリルゾール治療効果の検討を目的に実施している。分析対象の定義は第III相試験における症例選択基準に順じ、ALS罹患後5年以下と診断され気管未切開及びエダラボン未処方である被験者を適格基準と定義し、2008年4月から2016年2月の期間に同DBに含まれている被験者としている。観察開始後18か月で気管切開を行わない生存の可能性を主要エンドポイントと定義し、リルゾール治療有無のグループごとに、医療ビッグデータで定義されたALSプラセボ治療群と第III相プラセボ治療群の比較、更に医療ビッグデータで定義したALSリルゾール治療群と第III相実薬群の比較を実施している。DPCデータを外部対照（external control）とし、プラセボ群間及び実薬群間におけるアウトカム比較を行なうことにより、薬剤開発治験の外部コントロールに医療ビッグデータを用いるこ

との有用性を報告する興味深い報告である。

- リアルワールドでの評価が必要な状況：未病、治療啓発/政策の評価

**【Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder<sup>7)</sup>】**

エンドユーザーである患者集団に対する DTCI-campaign が急速に広まっている中、処方、治療行動に至る行動変容への影響は十分に検討されていないことから、過活動膀胱に関する DTCI-campaign の治療薬処方の変化に対する影響の検討を目的として本研究が実施されている。テレビ、インターネット、印刷等の媒体を用いて実施された DTCI-campaign (2011年11月19日~同年12月22日)の前後における過活動膀胱の治療薬処方変化の検討を行うため、2010年11月19日から2013年11月18日にレセプトデータ (JMDC) に含まれている同被験者を対象とし、対象とした期間の前6か月以内の治療薬処方例は除外する形で分析対象を定義している。結果として、DTCI-campaign 実施前に比した治療薬初回処方は、およそ7倍へと増加していることが確認されている。経時的な処方例変化の検討を目的とした分割時系列解析 (ITSA: Interrupted Time-Series Analysis) において、DTCI-campaign 実施期間を含む3年間の期間における治療行動変容に対する影響評価において、疾患啓発活動が処方行動だけでなく、新規診断症例の増加に対しても短長期の影響を及ぼすことが示唆されている。治療効果や医療経済等の直接的な薬剤評価のみならず、健康リテラシーの向上、受診行動変容等の評価においても医療ビッグデータが有益であることを示す事例として興味深い報告である。

**【Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan<sup>8)</sup>】**

予防医療としてのワクチン接種の浸透において重要であるのは新薬開発だけではなく、医療環境の変化に応じ、その有益な選択肢が選ばれやすくなる医療政策の策定、施行も重要と考えられるが、実施された政策の評価を行うことは医療領域において容易でないものと考えられる。そこで本研究は、混合型肺炎球菌ワクチンが利用可能となった後、公的ワクチン接種制度やガイドラインが制定されたことによる急性中耳炎 (AMO: Acute Otitis Media) の疾病罹患、通院及び関連治療実施の経年的変化の評価を目的として実施されている。2005年1月から2015年12月においてレセプトデータ (JMDC) に含まれている同被験者を対象とし、2010年2月 (7価肺炎球菌) 及び2013年11月 (13価肺炎球菌) に使用が開始された結合型ワクチンの接種来院数や、急性中耳炎に関する診察頻度及び鼓膜切開の発生率を評価している。医療ビッグデータを用いた検討により、医療政策施行に伴う罹患減少だけでなく、行動変容への影響についても情報を確認することが可能となっている。

参考文献

1. Yusuke Ogawa, Nozomi Takeshima, Toshi A. Furukawa. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia-Pacific Psychiatry*.2018; 10(3): e12309.
2. Tomofumi Ishikawa, Taku Obara, Hidekazu Nishigori, et al. Antihypertensives prescribed for

- pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018; 27: 1325-1334.
3. Satomi Yoshida, Kazuki Ide, Masato Takeuchi, et al. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018; 29: 490-495.
  4. Shota Saito, Kyoko Nakazawa, Kenji Suzuki, et al. Paradigm Shift of Healthcare Cost for Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Claims Data-Based Analysis in Japan. *Gastrointestinal Disorders*. 2019; 1: 120-128.
  5. Yoshiya Tanaka, Akiko Mizukami, Akihiro Kobayashi, et al. Disease severity and economic burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018; 21: 1609-1618.
  6. Saeko Fukamachi, Masayuki Hashiguchi, Kunihiro Takahashi, et al. Exploratory evaluation of a commercially available Japanese medical record database as an external control for comparative clinical trials in new drug development: Amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2018; 6: 94-99.
  7. Masayoshi Zaito, Byung-Kwang Yoo, Jun Tomio, et al. Impact of a direct-to-consumer information campaign on prescription patterns for overactive bladder. *BMC Health Services Research*. 2018; 18: 325.
  8. Atsushi Sasaki, Masaru Kunimoto, Sachio Takeno, et al. Influence of pneumococcal conjugate vaccines on acute otitis media in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45: 718-721.

## 臨床評価部会 2019年度 タスクフォース 2

### 資料作成者

ファイザー株式会社	東郷 香苗	(リーダー)
エーザイ株式会社	大道寺 香澄	(サブリーダー)
杏林製薬株式会社	前田 章太郎	(サブリーダー)
田辺三菱製薬株式会社	石井 学	(サブリーダー)
アッヴィ合同会社	浅部 伸一	
MSD 株式会社	岸下 奈津子	(~2020年3月)
協和キリン株式会社	野村 一暢	
グラクオ・スミスクライン株式会社	俵 陵輔	
株式会社三和化学研究所	中澤 徹	
千寿製薬株式会社	岩田 彩奈	(~2019年10月)
大正製薬株式会社	島崎 聡立	
大日本住友製薬株式会社	松井 智均	(~2020年1月)
鳥居薬品株式会社	長谷川 輝	(~2020年3月)
日本イーライリリー株式会社	吉澤 健一	
日本化薬株式会社	田中 真衣	
日本ベリンガーインゲルヘルム株式会社	阪本 亘	
ノバルティス ファーマ株式会社	三森 信幸	
株式会社ヤクルト本社	小林 慎吾	
ヤンセンファーマ株式会社	大手 辰哉	

○：本報告書の作成メンバー

### 監修

部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
前部会長 担当	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
副部会長	今井 康彦	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
推進委員	田畑 智之	E Aファーマ株式会社
推進委員	實 雅昭	バイエル薬品株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会菊地副委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。